



UiT Norges arktiske universitet

Det helsevitenskapelige fakultet

## **Oppfølging ved hjertesviktpoliklinikken NLSH Bodø – en kvalitetssikringsstudie**

Emilie Helen Nilsen

Masteroppgave i medisin MED-3950 juni 2021

# Innholdsfortegnelse

1	Bevisnivå og styrke på anbefalinger fra ESC.....	4
2	Innledning.....	6
2.1	Epidemiologi.....	6
2.2	Patofysiologi.....	7
2.3	Diagnostikk.....	9
2.4	Medikamentell behandling.....	10
2.5	Kardial resynkroniseringsterapi og implanterbar defibrillator.....	13
2.6	Norsk hjertesviktregister.....	15
2.7	Hjertesviktpoliklinikken ved NLSH Bodø.....	16
3	Materiale og metode.....	17
3.1	Formål.....	17
3.2	Inklusjon/eksklusjonskriterier.....	17
3.3	Variabler.....	18
3.4	Statistiske analyser.....	18
4	Resultater.....	19
4.1	Studiepopulasjonen.....	19
4.2	Pasienter som oppfyller krav for ICD/CRT.....	20
4.3	Komorbiditeter hos pasientene innlagt med hjertesvikt.....	21
4.4	Henvising.....	23
4.4.1	Sammenheng mellom innsamlede variabler og å bli henvist eller ikke.....	23
4.4.2	Årsak til at pasientene ikke henvises.....	25
4.5	Karakteristika for de som henvises til hjertesviktpoliklinikken.....	25
5	Diskusjon.....	26
6	Litteraturevaluering.....	31
	Figur og tabell.....	<b>Feil! Bokmerke er ikke definert.</b>
	Referanseliste.....	34

Vedlegg ..... **Feil! Bokmerke er ikke definert.**

## Tabelliste

Tabell 1: Styrken på anbefalingene .....	5
Tabell 2: bevisnivå .....	5
Tabell 3: antall kvinner og menn samt. gjennomsnittsalder ved innleggelse med hjertesvikt som hoved- eller bidiagnose ved NLSH Bodø i 2019.....	20
Tabell 4: antall komorbide sykdommer hos pasienter innlagt med hjertesvikt som hoved- eller bidiagnose ved NLSH Bodø i 2019.....	21
Tabell 5: antall pasienter med nevnte komorbide sykdommer.....	22
Tabell 6: statistisk sammenheng mellom henvist/ikke henvist og komorbide sykdommer hos pasienter innlagt med hjertesvikt som hoved- eller bidiagnose ved NLSH Bodø i 2019 .....	23
Tabell 7: medikamentell behandling ved hjertesviktpoliklinikken .....	26

## Figurliste

Figur 1: antall nye pasienter behandlet på sykehus for atrieflimmer, hjertesvikt, akutt hjerteinfarkt og akutt hjerneslag som hoved- eller bidiagnose, dvs. Mange pasienter befinner seg i flere diagnosegrupper (3).....	6
Figur 2: behandling av kronisk hjertesvikt etter anbefalinger fra ESC guidelines (1).....	13
Figur 3: anbefalinger for innsettelse av CRT (1) .....	14
Figur 4: anbefaling for innsettelse av ICD (1) .....	15
Figur 5: aldersfordeling ved innleggelse med hjertesvikt som hoved- eller bidiagnose ved NLSH Bodø i 2019.....	20

## Forord

Denne oppgaven er masteroppgaven i medisin som skrives på 5. studieår ved Universitetet i Tromsø (UiT), Norges Arktiske Universitet.

Jeg har alltid hatt en interesse for indremedisin, og særlig kardiologi. Da vi skulle bestemme oss for tema for oppgaven på 4. året var det derfor selvsagt at jeg skulle skrive om en hjertemedisinsk sykdom. Jeg tok kontakt med Knut Tore Lappegård som er spesialist i indremedisin, i tillegg til ansatt ved UiT, og spurte om han ville være min veileder. Jeg hadde et ønske om å skrive om en diagnose som man ofte møter på i helsevesenet. Valget falt på hjertesvikt, etter forslag fra veileder.

Etter å ha gjort et litteraturstudie på 2. året medisin bestemte jeg meg for at jeg nå ville ha en oppgave der jeg samlet inn data selv som jeg kunne gjøre statistikk på. Dette ville også gi et godt læringsutbytte i forhold til å kunne se hvordan man skriver innkomstjournaler, epikriser, hva som skal være med i en EKKO cor beskrivelse mm. Det har vært veldig lærerikt, men også krevende å finne ut hvor man skal lete for å finne riktige data. Ikke minst hvordan man skal utføre statistiske analyser i SPSS!

Prosjektet startet i oktober 2019 med ferdigstilling av prosjektbeskrivelse. Våren 2020 ble brukt til å utarbeide skjema for datainnsamling. Hele høsten 2020 ble brukt til å samle inn data. I mars 2021, da perioden som var avsatt til masteroppgaven kom, utførte jeg statistiske analyser, utarbeidet diskusjon og konklusjon, samt. Vurderte artikler etter GRADE-prinsippet. Oppgaven ble levert på tiden i juni 2021.

Gjennom hele perioden har jeg fått god veiledning (og oppmuntrende ord) fra veileder Knut Tore Lappegård. Tusen takk!

# 1 Sammendrag

## Bakgrunn

Hjertesvikt er en sykdom med høy prevalens hos eldre. Denne pasientgruppen må ofte legges inn på sykehus. De siste årene har det vært økt fokus på poliklinisk behandling av denne pasientgruppen. Formålet med denne studien var å se hvor mange pasienter som henvises til hjertesviktpoliklinikken ved NLSH Bodø, og hva som skiller de som henvises fra de som ikke henvises. I tillegg ønsket man å undersøke flere faktorer hos pasientene som ble henvist til hjertesviktpoliklinikken, for å vurdere kvaliteten på arbeidet.

## Materiale og metode

Studien inkluderte 189 pasienter kodet med I11.x, I13, I4X.x og I50.x i ICD-10 ved utskrivelse fra NLSH i 2019. Etter eksklusjon sto vi igjen med 185 pasienter. Studien er en retrospektiv kvalitetssikringsstudie. Pasientdata ble undersøkt via journalgjennomgang i DIPS. Datamaterialet ble så overført til SPSS der det ble utført t-tester og kjøkvadrattester.

## Resultat:

Det var ingen statistisk signifikante ( $p < 0.05$ ) forskjeller mellom de som ble henvist og ikke henvist når det gjaldt kjønn, alder, NYHA-klasse, antall reinnleggelser, bosted eller tilstedeværelse av samtidige sykdommer. Man så at de fleste pasientene kun hadde ett besøk på poliklinikken, hovedsakelig skyldtes besøkene medikamentoptimalisering. Flere pasienter hadde suboptimal medikamentell behandling, men det kan skyldes medikamentenes bivirkningsprofil. Få pasienter hadde informasjon i journalen tilgjengelig slik at man kunne gjøre vurdering av om pasientene oppfylte krav for ICD/CRT.

## Konklusjon:

Det var ingen forskjell mellom de som ble henvist til hjertesviktpoliklinikken og ikke. Behandlingen og dokumentasjon på hjertesviktpoliklinikken har forbedringspotensiale.

## 2 Bevisnivå og styrke på anbefalinger fra ESC

Hjertesviktbehandling i Europa baseres i stor grad på anbefalingene fra ESC (European Society of Cardiology) guidelines. Utvalgte eksperter på fagområdet går omfattende gjennom publiserte artikler når anbefalingene dannes. Bevisnivået og styrken på anbefalingene som gis blir gradert ut fra tabell 1 og 2 som er oversatt fra engelsk av undertegnede.

Klasse	Definisjon	Foreslått formulering
<b>Klasse I</b>	Bevis eller felles enighet om at en behandling eller prosedyre er gunstig, nyttig eller effektiv.	Er anbefalt/er indisert
<b>Klasse II</b>	Motstridende bevis og/eller avvikende meninger om nytten/effekten av en gitt behandling eller prosedyre	
<b>Klasse IIa</b>	Overveiende bevis for nytte/effekt	Burde overveies
<b>Klasse IIb</b>	Mindre bevis for nytte/effekt	Kan overveies
<b>Klasse III</b>	Bevis eller generell forståelse av at en gitt behandling eller prosedyre ikke er nyttig eller effektiv	Ikke anbefalt

Tabell 1: styrken på anbefalingene

<b>Bevisnivå A</b>	Data fra multiple randomiserte studier eller metaanalyser
<b>Bevisnivå B</b>	Data fra en randomisert studie eller flere ikke-randomiserte studier
<b>Bevisnivå C</b>	Enighet mellom eksperter og/eller små studier, retrospektive studier, registre.

Tabell 2: bevisnivå

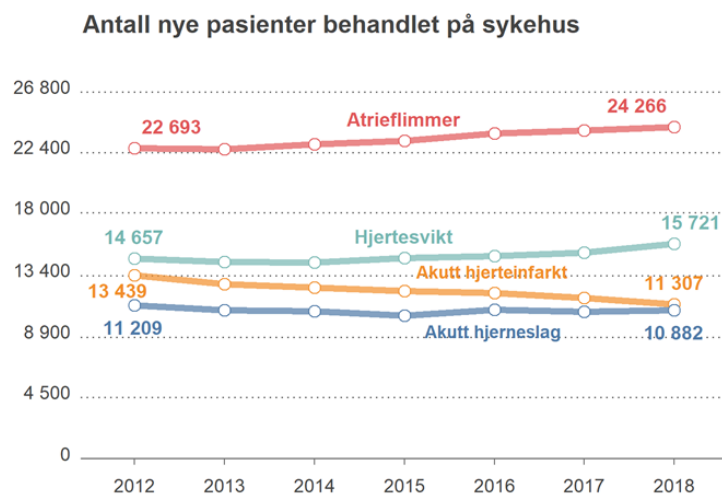
## 3 Innledning

### 3.1 Epidemiologi

Det er estimert at 1-2% av befolkningen har hjertesvikt (1). Hjertesvikt er en sjelden diagnose hos yngre personer, men prevalensen er økende med økende alder.

Rotterdam-studien (2) er en prospektiv populasjonsbasert kohort-studie som inkluderte 7983 deltagere over 55 år bosatt i Oomord, Rotterdam. Studien viste at prevalensen av hjertesvikt i alderen 55-64 år var 0.9%, og steg til 17.4% for personer over 85 år. I tillegg var livstidsrisikoen for å utvikle hjertesvikt for en person i alderen 55 år på 30.2%. Det vil si at det er estimert at nesten en tredjedel av 55-åringene vil utvikle hjertesvikt.

Data fra Hjerne- og karregisteret viser at 32165 pasienter med hoved- eller bidagnose hjertesvikt fikk behandling i spesialisthelsetjenesten i 2018, sammenlignet med 29099 i 2012. 15271 (49%) av disse var nye pasienter, altså ikke tidligere registrert med hjertesvikt. Økningen i antall hjertesviktpasienter skyldes i hovedsak et økende antall eldre i befolkningen (3). Videre gjør bedret behandling av koronar hjertesykdom at pasientene lever lengre med sin sykdom (4), noe som øker risikoen for utvikling av hjertesvikt.



Figur 1: antall nye pasienter behandlet på sykehus for atrieflimmer, hjertesvikt, akutt hjerteinfarkt og akutt hjerneslag som hoved- eller bidagnose, dvs. Mange pasienter befinner seg i flere diagnosegrupper (3).

I tillegg til å være en sykdom med høy og økende prevalens, er diagnosen hjertesvikt en hyppig innleggelsesdiagnose på sykehus, og etter et sykehusbesøk har pasientene hyppige reinnleggelser. Etter en primærinnleggelse med hjertesvikt vil hele 23.4% av pasientene reinnlegges på sykehus i løpet av 30 dager, og for disse pasientene tar det 6.2 dager før de skrives ut igjen (5). Ett-års mortalitet for hjertesvikt hos hospitaliserte og stabile/polikliniske pasienter er henholdsvis 17 og 7%. De hyppigste dødsårsakene er av kardiovaskulær årsak, plutselig død og forverring av hjertesvikt (6). Dette gjør hjertesvikt til et omfattende problem, både for pasienten selv og for helsevesenet.

### **3.2 Patofysiologi**

Hjertesvikt er en tilstand der hjertet ikke klarer å pumpe nok blod til å møte vevens behov for oksygen (7), eller at dette ikke er mulig uten å øke fylningstrykket i ventriklene. Det kan være mange årsaker til at hjertesvikt oppstår, og årsakene kan deles inn i 1) nedsatt kontraktilitet, 2) en økning i motstanden hjertet må pumpe mot og 3) nedsatt relaksasjon og fylning av ventrikkelen.

Nedsatt kontraktilitet kan komme av hjerteinfarkt, der redusert oksygentilførsel til vevet gjør at hjertemuskelcellene dør. Hjertemuskelcellene vil erstattes av arrvev som ikke har de samme kontraktile egenskapene. Kronisk volumbelastning som følge av mitral- eller aortainsuffisiens kan også føre til redusert pumpekraft, fordi hjertemuskelen utvides og har ikke lengre den optimale størrelsen for kontraksjon. En økning i motstanden hjertet må pumpe mot kan komme av hypertensjon (systemisk eller i lungekretsløpet) eller aortastenose. Nedsatt relaksasjon og fylning av ventrikkelen kan komme av hypertrofi av venstre ventrikkel, restriktiv kardiomyopati eller tamponade.

Når hjertet ikke klarer opprettholde et minuttvolum og blodtrykk som er tilstrekkelig for å perfundere vitale organer, vil flere kompensasjonsmekanismer settes i gang. Dette er gunstig fordi det sikrer oksygenleveranse til resten av kroppen, men er også grunnlaget for symptomer og tegn på hjertesvikt.

De nevrohormonelle kompensasjonsmekanismene som settes i gang er aktivering av det adrenerge nervesystemet, renin-angiotensin-aldosteron systemet (RAAS-systemet) og utskillelse av antidiuretisk hormon (ADH). I aortabuen og carotidene finnes det baroreseptorer som øker sin fyringsfrekvens når blodtrykket faller. Signalene samordnes i medulla oblongata, og det sympatiske nervesystemet aktiveres. Det fører til økt hjertefrekvens



og økt kontraktilitet som vil øke minuttvolumet. Perifere blodårer vil konstringeres og det fører til økt blodtrykk.

Renin-angiotensin-aldosteron systemet aktiveres når renal perfusjon synker sekundært til fall i systemisk blodtrykk. Aktivering av systemet vil gi økt intravaskulært volum ved å stimulere til økt vanninntak og økt reabsorpsjon av væske i nyretubulus. Økt intravaskulært volum vil øke blodtrykket, i tillegg til å øke preload som igjen øker minuttvolumet. ADH bidrar til økt intravaskulært volum fordi det promoterer vannretensjon i distale tubulus.

Selv om mange av kompensasjonsmekanismene er gunstige i starten, vil langvarig stimulering være skadelig. For eksempel kan økt intravaskulært volum og økt venøs retur føre til lungestuvning. Systemisk vasokonstriksjon vil opprettholde blodtrykket, men det vil også øke motstanden ventrikkelen må jobbe mot, noe som faktisk kan senke minuttvolumet. I tillegg vil økt hjertefrekvens gi økt metabolsk behov noe som er ugunstig i en situasjon der hjertet jobber hardt fra før.

Irreversible endringer av hjertemuskelen vil oppstå som en respons på kompensasjonsmekanismene. En respons på økt motstand er konsentrisk hypertrofi, det vil si at veggen i ventrikkelen blir tykkere. Men det vil gjøre at hjertet får redusert relaksasjon og fylles dårligere. Hjertet kan også gjennomgå eksentrisk hypertrofi, der veggen beholder samme tykkelse men ventrikkelen dilaterer for å ta imot et større volum. Det negative her er at pumpekraften nedsettes (8).

Fra et patofysiologisk ståsted kan hjertesvikt deles inn i to kategorier: venstresidig eller høyresidig svikt. Ved venstresidig svikt klarer ikke hjertet å pumpe nok blod rundt i kroppen. Blod vil bygge seg opp i pulmonalvenene. Dette gir kortpusthet og hoste, særlig ved fysisk aktivitet. Venstresidig hjertesvikt er den vanligste typen. Høyresidig hjertesvikt oppstår når høyre ventrikkel er ikke klarer å pumpe nok blod til lungene. Dette forårsaker stuvning i systemiske vener, og ødemer oppstår. Men disse to tilstandene er overlappende og påvirker hverandre, slik at pasienter i stor grad vil ha både høyre- og venstresidig hjertesvikt (9).

Hjertesvikt er altså en «ond sirkel», som oppstår grunnet en prosess som gir redusert pumpefunksjon. Nevrohumoral aktivering oppstår for å sikre et adekvat minuttvolum og blodtrykk, men vil føre til endringer som er skadelig for hjertet på lang sikt. Store deler av behandlingen tar derfor sikte på å moderere de kompensatoriske mekanismene (9).

### 3.3 Diagnostikk

Det finnes ikke nasjonale faglige retningslinjer for diagnosesetting og behandling av hjertesvikt. Fagrådet i Norsk Hjertesviktregister (NHSR) har i samråd med Norsk Cardiologisk Selskap (NCS) vedtatt at alle pasienter med hjertesvikt skal følge anbefalingene fra ESC som er gitt i retningslinjer fra 2016 (1).

For å stille diagnosen hjertesvikt må det foreligge symptomer på hjertesvikt, tegn på hjertesvikt og strukturelle eller funksjonelle tegn som resulterer i redusert minuttvolum eller økte fylningstrykk i ventrikkelen (1).

Symptomene på hjertesvikt er uspesifikke og gjør diagnosen krevende å stille.

Hovedsymptomene er tungpust ved anstrengelse og økt tretthet. Andre symptomer er ortopnoe (tung pust i liggende stilling), anfallsvis tungpust om natten og hevelse i ankene.

Det er mindre vanlig med hoste om natten, nattlig vannlatning, hjertebank, manglende appetitt, forvirring og depresjon. Typiske tegn på hjertesvikt er halsvenestase, hepatomegali, pittingødem og funn ved auskultasjon som kreпитasjoner.

EKG er en enkel og rask undersøkelse som kan vise årsaker til hjertesvikt som sekvele etter hjerteinfarkt, atrieflimmer eller venstre ventrikkel hypertrofi. Transthorakal ekkokardiografi (TTE) er foretrukket metode for å påvise diagnosen hjertesvikt (1). Undersøkelsen er non-invasiv, ufarlig og kan utføres med utstyr som lett kan bringes til pasienten, først og fremst i sykehus men etterhvert har det også kommet små, håndholdte apparater som kan brukes f.eks. i legevaktsituasjoner. I tillegg er den rimelig i forhold til andre undersøkelser som brukes i hjertediagnostikk. EKG og TTE kan kompletteres av andre modaliteter som transøsofagal ekkokardiografi, stress ekkokardiografi, MR Cor, positron emisjons tomografi (PET), koronar angiografi eller konvensjonell CT. Røntgen thorax kan brukes for evt. å påvise lungesykdom som har overlappende symptomer med hjertesvikt.

Hjertesvikt deles inn tre kategorier basert på måling av venstre ventrikkels ejeksjonsfraksjon (EF). Venstre ventrikkel fylles i diastolen, og EF er den prosentandelen av endediastolisk volum som pumpes ut i aorta under systolen. Hjertesvikt med redusert EF (HFrEF) defineres som  $EF < 40\%$ . Hjertesvikt med bevart (preservert) EF (HFpEF) defineres som  $EF > 50\%$  i kombinasjon med hjertesviktsymptomer og ekkokardiografiske tegn på diastolisk dysfunksjon. Noen pasienter med EF 40-49% representerer en «gråson», og faller inn under kategorien HFmrEF (der mr står for mid-range). Denne kategorien har oppstått fordi det hovedsakelig var pasienter med EF 35-40% som ble inkludert i HFrEF studier, og fordi

studiene på HFpEF baserte seg på pasienter med EF>50%. Ved å identifisere HFmrEF pasienter som en egen gruppe kan man optimalisere behandlingen av denne pasientgruppen (10).

Hjertesvikt deles også inn i fire funksjonsklasser etter New York Heart Association (NYHA) sin klassifisering (11). NYHA korrelerer dårlig med venstre ventrikkelfunksjon (for eksempel ejeksjonsfraksjon), men sier mye om prognose (12), og gir dessuten en enkel og god beskrivelse av pasientens funksjonsnivå.

NYHA I er et stadium der pasienten har objektive tegn på hjertesvikt (for eksempel ved TTE), men ikke opplever begrensninger i vanlig fysisk aktivitet. Vanlig fysisk aktivitet gir ikke følelse av utmattelse, tung pust, hjertebank eller angina. I NYHA II opplever pasienten lett begrensning i fysisk aktivitet, dvs. Ingen symptomer i hvile og ved lett fysisk anstrengelse, men større belastning kan gi symptomer. NYHA III er et stadium der pasienten har markert begrensning i fysisk aktivitet. Pasienten har ikke symptomer i hvile, men ved lett anstrengelse som påkledning eller gange i lett motbakke. I NYHA IV har pasienten hjertesvikt som ikke tillater noen form for fysisk aktivitet uten at det gir ubehag. Symptomer kan også være tilstede i hvile (11).

### **3.4 Medikamentell behandling**

Ingen behandling har vist å redusere mortalitet og morbiditet hos pasienter med HFpEF eller HFmrEF. Siden disse pasientene ofte er eldre og symptomatiske, er målet for terapi å lindre symptomer. Det er derfor anbefalt å screene pasientene med tanke på komorbiditeter, og behandle samtidige sykdommer for å lette symptombyrden, samt bedre velvære og prognose. For eksempel anbefales diuretika til pasienter med væskeretensjon for å redusere tungpust. Behandlingen som beskrives nedenfor er derfor behandlingen som anbefales til pasienter med HFrEF.

ACE-hemmere er en legemiddelgruppe som står sentralt i behandlingen av hjertesvikt. Hovedeffekten av ACE-hemmere kommer av hemming av det angiotensinkonverterende enzym, altså ACE. Bruk av ACE-hemmere anbefales til alle pasienter med mindre det foreligger kontraindikasjon eller medikamentet ikke tolereres (1). Et alternativ til ACE-hemmere er angiotensin 2 blokkere (A2-blokkere). ACE er et enzym som katalyserer omdanning av angiotensin til angiotensin II. Angiotensin II har en potent vasokonstringerende effekt. Reduksjon av angiotensin II vil gi dilatasjon av både arterier og

vener. Dilatasjon av arterier senker motstanden hjertet må pumpe mot, mens dilatasjon av vener øker venøs retur. Tilsammen bidrar dette til å øke minuttvolumet (13).

CONSENSUS (14) var en multisenter, randomisert, dobbeltblind, placebokontrollert studie. 253 pasienter i NYHA klasse 4 ble randomisert til å enten få placebo eller enalapril i tillegg til konvensjonell behandling. Det primære endepunktet var reduksjon i 6 måneders mortalitet, og man så at denne var på 40%. Ved enden av studien var 50 pasienter i enalapril-gruppen og 68 pasienter i placebo-gruppen døde, noe som ga en reduksjon på 27%. Forbedring i NYHA ble sett hos 22% i placebo-gruppen og 42% i enalapril-gruppen. Disse resultatene støttes opp av metaanalyser (15) og SOLVD-studien (16), som i tillegg viste at bruk av enalapril har effekt på mortalitet også for asymptomatiske pasienter med venstre ventrikkel svikt (17).

Betablokkere anbefales til alle stabile, symptomatiske pasienter (1). Betablokkere binder seg reversibelt til betaadrenerge reseptorer og hemmer effekten av noradrenalin, adrenalin og dopamin. Ulike betareseptorantagonister kan ha ulik effekt grunnet selektivitet. Betablokkere som brukes i hjertesviktbehandling har størst affinitet for beta-1-reseptorer. Disse betablokkerne er «hjertespesifke» og deres hovedeffekt er redusert hjertefrekvens og redusert kontraktilitet. Det vil på sikt gi hjertet bedre tid til fylning i diastolen, og dermed øke ejsjonsfraksjon (18). Betablokkere har vist å redusere mortalitet, innleggelse på sykehus og økt arbeidskapasitet i en rekke randomiserte studier (19), blant annet MERIT-HF som viste at betablokkeren metoprolol i tillegg til optimal standardisert behandling reduserte mortaliteten hos hjertesviktpasienter i NYHA klasse II-IV og EF<40% med 34% (20).

Mineralkortikoid reseptor antagonister (MRA) anbefales til alle symptomatiske pasienter som har EF<35% til tross for behandling med ACE-hemmer og betablokker (1). Bruk av MRA har vist redusert mortalitet og hospitalisering hos denne pasientgruppen (21, 22). Diuretika anbefales også til HF<sub>r</sub>EF pasienter for å redusere symptomer og tegn på væskeretensjon. Effekten på mortalitet har ikke blitt studert i randomiserte studier, fordi det er uetisk å avstå fra vandrivende behandling hos en pasient som er overvæsket.

En dansk kohortestudie (23) sammenlignet pasienter som ikke fikk forskrevet diuretika under oppfølgingsperioden, med de som fikk medikamentet/økning av dosen. Studien viste at opptrapping av diuretikabruk var assosiert med økt 1-års mortalitet, med hazard ratio fra 1.48 til 1.99 ved enden av hvert år under oppfølging (p<0.001). Om det skyldes at pasientene som mottar behandlingen er sykere enn den øvrige hjertesviktpopulasjonen, eller om det skyldes

behandlingen i seg selv, kan ikke denne studien gi svar på. Men et viktig eksempel på sistnevnte er at bruk av diuretika kan gi hypokalemi som øker forekomsten av farlige arytmier.

Digitalis er legemidler som hemmer  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase i hjertemuskelcellene. Dette øker intracellulær  $\text{Na}^+$  konsentrasjon, som vil diffundere ut av cellen med sin konsentrasjonsgradient.  $\text{Ca}^{2+}$  vil transporteres motsatt vei, altså inn i cellen. Økt  $\text{Ca}^{2+}$  intracellulært gir en kraftigere kontraksjon når aksjonspotensial utløses i muskelcellen, dvs. det øker hjertets kontraktilitet. I tillegg vil digitalis øke refraktærperioden i AV-knuten noe som er gunstig hos pasienter med supraventrikulære arytmier (9).

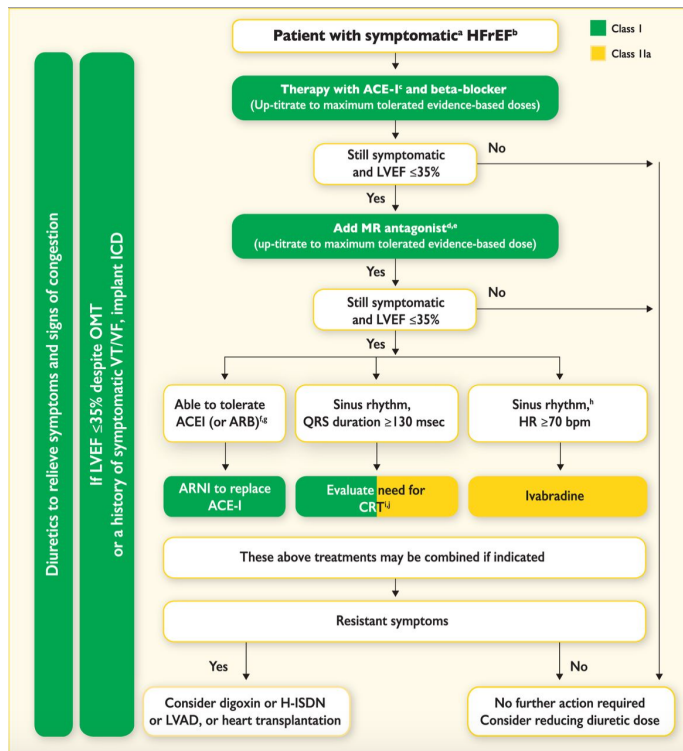
DIG-studien er en randomisert kontrollert studie som ble gjennomført på 1990-tallet. Studien viste at pasienter som fikk digoksin hadde færre sykehusinnleggelses enn placebo. Studien viste en ikke-signifikant redusert mortalitet på grunn av hjertesvikt (24). Digitalis anbefales bare til pasienter der man ikke kommer i mål med førstelinjebehandling, særlig dersom pasienter har atrieflimmer og man ønsker å senke impulsfrekvensen over til ventriklene (1). Digitalispreparater har et smalt terapeutisk vindu og må derfor brukes med forsiktighet ved for eksempel polyfarmasi og redusert nyrefunksjon (9).

En ny gruppe medikamenter som virker på RAAS-systemet er angiotensin reseptor neprilysin hemmer (ARNI). En studie sammenlignet bruk av ACE-hemmer (enalapril) og ARNI hos pasienter med HFrEF og  $\text{EF} < 35\%$ , forhøyede natriuretiske peptider og  $\text{eGFR} > 30$ . Hos denne pasientgruppen kom ARNI best ut når det gjaldt reduksjon av hospitalisering for forverring av hjertesvikt, kardiovaskulær- og totalmortalitet (25). ARNI anbefales til pasienter som passer inn i denne pasientgruppen (1).

Flere kliniske studier som inkluderte pasienter med diabetes mellitus type 2 har vist at bruk av SGLT-2 hemmer reduserte risiko for hospitalisering grunnet hjertesvikt (26, 27), uavhengig av den blodsukkensenkende effekten. Dette bidro til utvikling av DAPA-HF studien. Pasienter med hjertesvikt ( $\text{EF} < 40\%$  og NYHA klasse 2-4) ble randomisert til enten å motta 10 mg dagagliflozin eller placebo. Det primære endepunktet var forverring av hjertesvikt eller kardiovaskulær død. Det primære utfallet oppsto hos 16.3% i dapagliflozin-gruppen og 21.2% i placebo-gruppen ( $p < 0.001$ ) første halvannet år, justert for pasienter som hadde diabetes mellitus type 2 (28). Dette gir NNT (number needed to treat) på 21, altså at man må behandle

21 pasienter for å forhindre det primære ufallet hos én pasient. Siden det er så mange pasienter som har hjertesvikt, vil effekten på denne populasjonen være stor.

Forxiga (dapagliflozin) er nå godkjent i EU for å behandle hjertesviktpasienter med og uten diabetes mellitus type 2, og dermed også i Norge. AstraZeneca har søkt om godkjenning på blå resept for indikasjon hjertesvikt, og trolig vil Forxiga kunne bli godkjent i løpet av våren 2021.



Figur 2: behandling av kronisk hjertesvikt etter anbefalinger fra ESC guidelines (1).

### 3.5 Kardial resynkroniseringsterapi og implanterbar defibrillator

Intraventrikulære ledningsforstyrrelser (særlig venstre grenblokk) er vanlig hos pasienter med alvorlig hjertesvikt. Det kan resultere i asynkron kontraksjon av hjertemuskelen. Kardial resynkroniseringsterapi (Cardial Resynchronization Therapy, CRT) er behandling med en pacemaker som kan stimulere høyre og venstre ventrikkel til å kontrahere synkront (9). Indikasjon for implantering av CRT er breddeøkt QRS-kompleks på elektrokardiografi, EF og symptomer på hjertesvikt til tross for farmakologisk behandling (1).

### Recommendations for cardiac resynchronization therapy implantation in patients with heart failure

Recommendations	Class <sup>a</sup>	Level <sup>b</sup>	Ref <sup>c</sup>
CRT is recommended for symptomatic patients with HF in sinus rhythm with a QRS duration $\geq 150$ msec and LBBB QRS morphology and with LVEF $\leq 35\%$ despite OMT in order to improve symptoms and reduce morbidity and mortality.	I	A	261–272
CRT should be considered for symptomatic patients with HF in sinus rhythm with a QRS duration $\geq 150$ msec and non-LBBB QRS morphology and with LVEF $\leq 35\%$ despite OMT in order to improve symptoms and reduce morbidity and mortality.	IIa	B	261–272
CRT is recommended for symptomatic patients with HF in sinus rhythm with a QRS duration of 130–149 msec and LBBB QRS morphology and with LVEF $\leq 35\%$ despite OMT in order to improve symptoms and reduce morbidity and mortality.	I	B	266, 273
CRT may be considered for symptomatic patients with HF in sinus rhythm with a QRS duration of 130–149 msec and non-LBBB QRS morphology and with LVEF $\leq 35\%$ despite OMT in order to improve symptoms and reduce morbidity and mortality.	IIb	B	266, 273
CRT rather than RV pacing is recommended for patients with HFrEF regardless of NYHA class who have an indication for ventricular pacing and high degree AV block in order to reduce morbidity. This includes patients with AF (see Section 10.1).	I	A	274–277
CRT should be considered for patients with LVEF $\leq 35\%$ in NYHA Class III–IV <sup>d</sup> despite OMT in order to improve symptoms and reduce morbidity and mortality, if they are in AF and have a QRS duration $\geq 130$ msec provided a strategy to ensure bi-ventricular capture is in place or the patient is expected to return to sinus rhythm.	IIa	B	275, 278–281
Patients with HFrEF who have received a conventional pacemaker or an ICD and subsequently develop worsening HF despite OMT and who have a high proportion of RV pacing may be considered for upgrade to CRT. This does not apply to patients with stable HF.	IIb	B	282
CRT is contra-indicated in patients with a QRS duration $< 130$ msec.	III	A	266, 283–285

AF = atrial fibrillation; AV = atrio-ventricular; CRT = cardiac resynchronization therapy; HF = heart failure; HFrEF = heart failure with reduced ejection fraction; ICD = implantable cardioverter-defibrillator; LBBB = left bundle branch block; LVEF = left ventricular ejection fraction; NYHA = New York Heart Association; OMT = optimal medical therapy; QRS = Q, R and S waves (combination of three of the graphical deflections); RV = right ventricular.

<sup>a</sup>Class of recommendation.

<sup>b</sup>Level of evidence.

<sup>c</sup>Reference(s) supporting recommendations.

<sup>d</sup>Use judgement for patients with end-stage HF who might be managed conservatively rather than with treatments to improve symptoms or prognosis.

Figur 3: anbefalinger for innsettelse av CRT (1)

Pasienter som mottar CRT er ofte kandidater for implanterbar hjertestarter (implantable Cardioverter defibrillator, ICD). ICD monitorerer den elektriske aktiviteten i hjertet. Hvis en potensielt livstruende arytmie oppstår er monitoren programmert til å sende elektriske impulser eller et elektrisk sjokk til hjertet for å gjenvinne sinusrytme (9).

ICD anbefales som primærforebygging ved NYHA klasse II-III, EF  $< 35\%$  til tross for optimal medisinsk behandling og dersom det er forventet at pasienten har mer enn ett år levetid med god funksjonsstatus. Det er også et krav at pasienten må ha iskemisk hjertesykdom eller dilatert kardiomyopati. Som sekundærforebygging brukes ICD for å redusere sannsynligheten for plutselig død og mortalitet hos pasienter som har hatt en hendelse med ventrikulær arytmie, og som har mer enn ett år levetid med god funksjonsstatus (1).

Både implantasjon av CRT og ICD påvirker prognose, men CRT vil i tillegg ha en meget god symptomatisk effekt. Hos pasienter som møter kriteriene for implantasjon av CRT, vil CRT gi høyere livskvalitet sammenlignet med medikamentell behandling alene (29). CRT og ICD kan også kombineres i én og samme elektroniske enhet for pasienter som bør ha begge typer behandling.

### Recommendations for implantable cardioverter-defibrillator in patients with heart failure

Recommendations	Class <sup>a</sup>	Level <sup>b</sup>	Ref <sup>c</sup>
<b>Secondary prevention</b> An ICD is recommended to reduce the risk of sudden death and all-cause mortality in patients who have recovered from a ventricular arrhythmia causing haemodynamic instability, and who are expected to survive for >1 year with good functional status.	I	A	223–226
<b>Primary prevention</b> An ICD is recommended to reduce the risk of sudden death and all-cause mortality in patients with symptomatic HF (NYHA Class II–III), and an LVEF ≤35% despite ≥3 months of OMT, provided they are expected to survive substantially longer than one year with good functional status, and they have:			
• IHD (unless they have had an MI in the prior 40 days – see below).	I	A	149, 156, 227
• DCM.	I	B	156, 157, 227
ICD implantation is not recommended within 40 days of an MI as implantation at this time does not improve prognosis.	III	A	158, 228
ICD therapy is not recommended in patients in NYHA Class IV with severe symptoms refractory to pharmacological therapy unless they are candidates for CRT, a ventricular assist device, or cardiac transplantation.	III	C	229–233
Patients should be carefully evaluated by an experienced cardiologist before generator replacement, because management goals and the patient's needs and clinical status may have changed.	IIa	B	234–238
A wearable ICD may be considered for patients with HF who are at risk of sudden cardiac death for a limited period or as a bridge to an implanted device.	IIb	C	239–241

CAD = coronary artery disease; CRT = cardiac resynchronization therapy; DCM = dilated cardiomyopathy; HF = heart failure; ICD = implantable cardioverter-defibrillator; IHD = ischaemic heart disease; LVEF = left ventricular ejection fraction; MI = myocardial infarction; NYHA = New York Heart Association, OMT = optimal medical therapy.  
<sup>a</sup>Class of recommendation.  
<sup>b</sup>Level of evidence.  
<sup>c</sup>Reference(s) supporting recommendations.

Figur 4: anbefaling for innsettelse av ICD (1)

## 3.6 Norsk hjertesviktregister

Stortinget vedtok i 2010 at det skulle etableres et nasjonalt register for hjerte- og karlidelser (HKR), og Norsk hjertesviktregister (NHSR) ble en del av dette fra 2012. Det er folkehelseinstituttet som er databehandleransvarlig. Det behøves ikke informert samtykke for å registrere pasientopplysninger i NHSR, men det er lagret tekniske løsninger som begrenser hvor mange som ser fødselsnummeret sammen med helseopplysningen, og de som behandler helseopplysningene har taushetsplikt.

Registeret dokumenterer pasienter med hjertesvikt som oppfyller kriteriene til ESC guidelines samt pasienter hvor høyre ventrikel svikter (der årsaken er hjertet og ikke lungesykdom). Hovedmålet til NHSR er å bidra til kvalitetssikring og kvalitetsforbedring av behandlingen av pasienter med hjertesvikt. Det er en diagnose som har komplisert behandling. Registeret gir sammenlignbare resultater om aktivitet og behandlingen i norske sykehus, og det er med på å sikre god, og lik, behandling for alle hjertesviktspasienter.

I NHSR skal det registreres «første besøk», «siste justeringsbesøk» og «oppfølgingsbesøk» 6 måneder etter siste justeringsbesøk. På «første besøk» registreres totalt 92 variabler. Noen eksempler er hovedårsak til svikten, komorbiditeter, innlagt ICD/CRT, EKG funn, blodprøver, sosiale forhold og boforhold, bruk av medikamenter, fysisk aktivitet og



Minnesota Living with Heart failure Questionnaire (et sykdomsspesifikt livskvalitetsskjema). I tillegg skal det utføres 6 minutters gangtest og det skal vurderes hvilken NYHA-klasse pasienter er i.

Når pasienter kommer til «siste justeringsbesøk» er det meningen at pasienten skal være fullt opplært til å håndtere sin egen hjertesvikt. Det innebærer at pasienten skal kunne justere sine medikamenter etter behov – for eksempel øke dosen diuretika etter inntak av saltrik kost (for å hindre væskeretensjon), eller redusere dosen ACE-hemmer ved væsketap/diaré eller dersom vanninntaket er sparsomt (for å hindre hypotensjon og nyresvikt). På «siste justeringsbesøk» skal også alle medisinene være ferdig justert, prosedyrer skal være gjennomført og mulig trening skal være gjennomført.

Ved «oppfølgingsbesøket» registreres mange av de samme variablene som er registrert tidligere. Det registreres i tillegg antall innleggelser hvor hjertesvikt var viktig i de første 6 måneder etter «siste justeringsbesøk». I tillegg registreres det antall sykehusdøgn for disse innleggelsene. Dersom det trengs justering av medikamenter gjøres dette.

### **3.7 Hjertesviktpoliklinikken ved NLSH Bodø**

Det er anbefalt i europeiske guidelines at pasienter med hjertesvikt blir inkludert i et multidisiplinært behandlingsopplegg for å redusere mortalitet og hospitalisering grunnet hjertesvikt. Dette inkluderer både kardiolog, sykepleiere, farmasøyter, fysioterapeuter, ernæringsfysiolog mm. Denne tilnærmingen burde brukes til høy-risiko pasienter. Det burde tas sikte på optimalisering av medikamentell behandling, opplæring i sykdommen, kartlegging av vekt, ernæringsstatus, livskvalitet mm. Dette er en IA anbefaling (1).

I 2019 var det opprettet hjertesviktpoliklinikk i hele Norge foruten 10 sykehus (30). Pasientene ved hjertesviktpoliklinikken skal i all hovedsak registreres i norsk hjertesviktregister. Basert på data fra norsk hjertesviktregister kommer det årlige rapporter som vurderer kvaliteten på arbeidet man gjør.

Hjertesviktpoliklinikken i Bodø ble opprettet 1998. Det arbeider to sykepleiere på poliklinikken i 75% og 40% stilling. Det arbeider vanligvis lege der 2-2.5 dager i uken, opp til 4 ganger i uken ved behov. Poliklinikken har helsesekretær og sykepleiere fra medisinsk poliklinikk som bistår til henholdsvis innkalling til time og EKG, blodtrykkmåling mm.

I Bodø er det inkludert 485 pasienter i NHSR i 2020. Omtrent halvparten gjennomførte 3 registreringer, slik at ved starten av 2021 hadde poliklinikken ca. 230 pasienter. I tillegg kommer de som ikke diagnostiseres i NHSR som for eksempel de med CRT som skal følges videre etter avsluttet «oppfølgingsbesøk».

## **4 Materiale og metode**

Studien er en retrospektiv, journalbasert kvalitetsundersøkelse. Det ble gjort et søk i DIPS for å finne pasientenes NPR-ID. Pasientene ble tildelt eget nummer for å sikre anonymisering, og datamateriale ble registrert i Excel. Datamaterialet er hentet ut fra det elektroniske pasientjournalssystemet DIPS. Deretter ble data overført til SPSS for å utføre deskriptiv statistikk. Prosjektet var godkjent av lokalt personvernombud.

### **4.1 Formål**

Formålet med denne studien er å besvare følgende forskningsspørsmål:

1. Hvor mange pasienter med diagnosen hjertesvikt henvises til hjertesviktpoliklinikk, og hva er det som skiller de som henvises fra de som ikke henvises?
2. Hvor mange besøk har pasientene på poliklinikken før de har «siste justeringsbesøk»? Dette sier noe om hvor ressurskrevende behandlingen av denne pasientgruppen er.
3. Hvor mange av pasientene på hjertesviktpoliklinikken oppfyller kriteriene for ICD og/eller CRT? Hvor mange henvises til slik implantasjon? Hvis de ikke henvises – hvorfor?

### **4.2 Inklusjon/eksklusjonskriterier**

Alle pasienter utskrevet med hjertesvikt som hoved- eller bidiagnose ved NLSH Bodø fra 01.01.2019 til 31.12.2019. Dette inkluderer diagnosekodene I11.x, I13, I4X.x og I50.x i det internasjonale klassifikasjonssystemet ICD-10. I 2019 var det kodet tilsammen 216 innleggelser hos 189 unike pasienter. Noen pasienter hadde flere NPR-ID registrert grunnet overflytning mellom ulike avdelinger under innleggelsen, eller grunnet flere innleggelser kodet med hjertesvikt i løpet av 2019. På tre NPR-id var det ikke registrert noen journaldokumenter, og disse «pasientene» ble derfor ekskludert fra studien. Det forelå også dokumenter fra en pasient som var innlagt ved NLSH Vesterålen, denne pasienten ble også ekskludert. Journalene til 185 unike pasienter ble altså vurdert.

### **4.3 Variabler**

For pasienter som ble utskrevet med hjertesvikt som bi- eller hoveddiagnose i 2019 ble det registrert en rekke variabler slik som pasientens personalia (alder og kjønn), relevant komorbiditet, atrieflimmer, KOLS, tidligere hjerteinfarkt og/eller ustabil angina, nyresvikt, diabetes mellitus type 2 og cancersykdom dersom dette var registrert i inntakstjournalen. BMI ble også notert. Det ble ikke tatt hensyn til lab-verdier ved inntakst. Risikofaktoren røyking for koronarsykdom ble også registrert. Det ble registrert om pasienten var nåværende røyker, tidligere røyker eller om pasienten aldri hadde røykt. Det ble registrert hvilken ejectionsfraksjon pasienten hadde, NYHA klasse og hva som var årsaken til pasientens hjertesvikt. For å kunne vurdere om pasienten oppfylte kravene for CRT/ICD ble også lengden på QRS-komplekset ved primærinnleggelsen registrert. For å finne ut om det var avstand fra sykehuset som gjorde at pasientene ikke ble henvist til hjertesviktpoliklinikken eller ikke, registrerte man også i hvilken kommune pasientene bodde. Man så også på hvor mange reinnleggelser pasienten hadde i løpet av 2019. Det ble registrert om pasienten ble henvist til hjertesviktpoliklinikken eller ikke ved utskrivelse, evt. årsak til hvorfor pasienten ikke ble henvist der dette var åpenbart.

For de pasientene som ble henvist til hjertesviktpoliklinikken var det flere variabler som skulle registreres. Hvor mange besøk pasienten hadde mellom «første besøk» og «siste justeringsbesøk», og evt. årsak til hvorfor pasienten hadde flere besøk der dette var åpenbart. Både besøk hos sykepleier og lege samt. Telefonkonsultasjoner ble regnet som et besøk. Også på disse pasientene ble det registrert QRS-bredde, NYHA klasse og EF for hvert besøk der dette ble registrert for å se om de oppfylte krav for ICD/CRT. 6 minutters gangtest og Borg skala ble registrert. Det ble registrert hvilken hjertesviktbehandling pasientene fikk: om de hadde implantert ICD/CRT og om de ble behandlet med ACE-hemmer/A2-blokker, betablokker, MRA, diuretika, digitalis, antikoagulantia, annen antiarytmika enn betablokker eller sacubitril/valsartan (som er den eneste godkjente ARNI).

### **4.4 Statistiske analyser**

Når all data var samlet inn og Excel regnearket klart, ble det overført til SPSS for å utføre statistikk. Gjennomsnitt og standardavvik ble beregnet i SPSS. Det ble utført Pearson kjikvadrattest for kategoriske data. Den brukes for å bestemme om det er statistisk signifikant forskjell mellom de forventede frekvensene og de observerte frekvensene i en eller flere kategorier i en krysstabell.

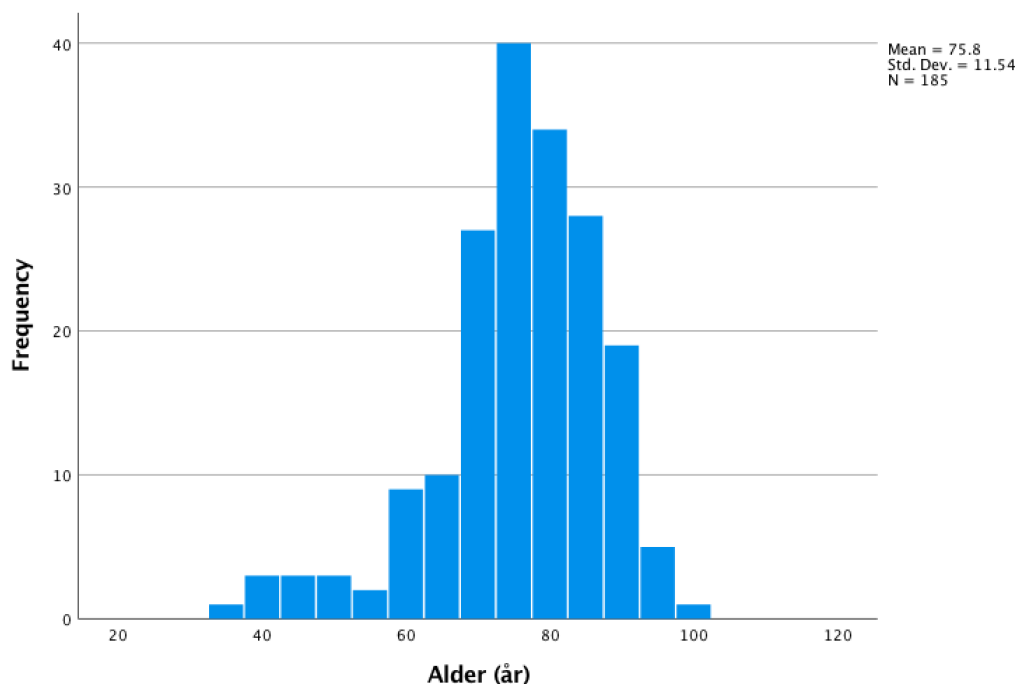
For nominale data ble det brukt uavhengig t-test. T-testen brukes for å teste om gjennomsnittsverdien i et normalfordelt datasett er signifikant forskjellig fra en nullhypotese, eller om det er en signifikant forskjell i gjennomsnittsverdiene til to datasett. Man bruker en uavhengig t-test når datasettene kommer fra to forskjellige utvalg.

Statistisk signifikans kan uttrykkes som en p-verdi, og dersom man setter signifikansnivået til 5% må  $p < 0.05$ . P-verdien er sannsynligheten for at en observert forskjell er et resultat av tilfeldigheter. Dersom det er lite sannsynlig at resultatet har oppstått tilfeldig, er det statistisk signifikant. Nullhypotesen er hypotesen om at endring i en variabel ikke påvirker utfallet. For eksempel at økt boavstand fra sykehuset ikke påvirker om pasienten henvises til hjertesviktpoliklinikken eller ikke. Dersom  $p < 0.05$  forkaster man nullhypotesen, og sier at boavstand fra sykehuset påvirker om pasienten henvises eller ikke (31).

## **5 Resultater**

### **5.1 Studiepopulasjonen**

Totalt 185 pasienter ble inkludert i studien. De var i aldersgruppen 35-98 år, og gjennomsnittsalder var 75.8 år (SD 11.5). Av deltagerne var 58 kvinner (31%) og 127 (69%) menn. Uavhengig to-utvalgs t-test viser at gjennomsnittsalder for kvinner var 80.3 år (SD 10.0), mens gjennomsnittsalder for menn var 73.8 år (SD 11.7). Det var statistisk signifikant forskjell på gjennomsnittsalder mellom kjønnene ( $p < 0.001$ ).



Figur 5: aldersfordeling ved innleggelse med hjertesvikt som hoved- eller bidiagnose ved NLSH Bodø i 2019

Kjønn	Antall	Gjennomsnittsalder (år)	P-verdi
<b>Kvinne</b>	58 (31%)	80.3 (SD 10)	<0.001
<b>Mann</b>	127 (69%)	73.8 (SD 11.7)	
<b>Totalt</b>	185 (100%)	75.8 (SD 11.5)	

Tabell 3: antall kvinner og menn samt gjennomsnittsalder ved innleggelse med hjertesvikt som hoved- eller bidiagnose ved NLSH Bodø i 2019

## 5.2 Pasienter som oppfyller krav for ICD/CRT

Hos 7 (4%) pasienter manglet EKG ved innkomst. 65 (35%) pasienter hadde QRS  $\geq$ 130 ms ved innkomst under primærinleggelsen. 113 pasienter (61%) hadde QRS <130 ms. 22 av pasientene som hadde QRS  $\geq$  130 ms hadde EF<35% målt under primærinleggelsen, og NYHA klasse var registrert på 9 av disse pasientene. 6 av pasientene var i NYHA klasse 4, én pasient i klasse 3 og to pasienter i klasse 2. Én pasient ble ikke henvist til implantasjon, fire pasienter fikk CRT under innleggelsen, to pasienter hadde CRT fra tidligere, én pasient hadde pacemaker fra tidligere og ble ikke vurdert for CRT og én pasient døde under innleggelsen og det fremgår heller ikke i journalnotater at pasienten ble vurdert for ICD/CRT.

### 5.3 Komorbiditeter

22 av pasientene (11.9%) hadde ingen komorbiditeter. 41 (22.2%) hadde én annen sykdom, 58 pasienter (31.4%) hadde to andre sykdommer, 42 (22.7%) hadde tre andre sykdommer, 15 (8.1%) hadde 4 andre sykdommer, 5 (2.7%) hadde 5 andre sykdommer mens 2 pasienter (1.1%) hadde 6 andre sykdommer. Se tabell 4.

Antall komorbiditeter	Frekvens (%)
0	22 (11.9)
1	41 (22.2)
2	58 (31.4)
3	42 (22.7)
4	15 (8.1)
5	5 (2.7)
6	2 (1.1)
<b>Total</b>	<b>185 (100)</b>

Tabell 4: antall komorbide sykdommer hos pasienter innlagt med hjertesvikt som hoved- eller bidiagnose ved NLSH Bodø i 2019

Det ble registrert hvilke av de 6 samtidige sykdommene som forekom hyppigst. Fordelingen er listet opp i tabell 5.

<b>Atrieflimmer</b>	<b>91 (49%)</b>
<b>Hypertensjon</b>	<b>82 (44%)</b>
<b>Cancer</b>	<b>20 (11%)</b>
<b>Koronarsykdom</b>	<b>68 (38%)</b>
<b>Diabetes</b>	<b>40 (22%)</b>
<b>Nyresvikt</b>	<b>23 (12%)</b>
<b>KOLS</b>	<b>26 (14%)</b>
<b>PM/ICD</b>	<b>30 (16%)</b>

*Tabell 5: antall pasienter med nevnte samtidige sykdommer*

Ved testing for statistisk signifikans var det ingen forskjell mellom de som ble henvist og ikke henvist når det testes for hver enkelt av de 6 komorbide sykdommer, og det å ha ingen, to eller flere eller tre eller flere samtidige sykdommer. De 22 pasientene som allerede var henvist ble ekskludert fra denne analysen.

Variabler	Henvist	Ikke henvist	P-verdi
<b>Atrieflimmer</b>	19 (40%)	62 (53%)	0.132
<b>Hypertensjon</b>	22 (47%)	51 (44%)	0.741
<b>Cancer</b>	8 (17%)	11(9%)	0.174
<b>Koronarsykdom</b>	15 (32%)	41 (35%)	0.676
<b>Diabetes</b>	9 (19%)	24 (21%)	0.825
<b>Nyresvikt</b>	3 (6%)	16 (14%)	0.182
<b>KOLS</b>	7 (15%)	17 (15%)	0.969
<b>PM/ICD</b>	5 (11%)	22 (19%)	0.195
<b>Ingen</b>	6 (13%)	15 (13%)	0.977
<b>To eller flere</b>	28 (60%)	77 (66%)	0.411
<b>Tre eller flere</b>	14 (30%)	41 (35%)	0.497

Tabell 6: statistisk sammenheng mellom henvist/ikke henvist og samtidige sykdommer hos pasienter innlagt med hjertesvikt som hoved- eller bidiagnose ved NLSH Bodø i 2019

## 5.4 Henvisning

### 5.4.1 Sammenheng mellom innsamlede variabler og å bli henvist eller ikke

47 pasienter ble henvist til hjertesviktpoliklinikken etter primærinleggelsen. 116 pasienter ble ikke henvist. 22 pasienter var henvist til poliklinikken fra tidligere, og ble ekskludert fra analysen.



31 menn ble henvist, dette var 66% av alle de henviste. 80 menn ble ikke henvist, dette var 69% av de som ikke ble henvist. Det var ikke statistisk signifikant forskjell blant de som ble henvist og ikke mellom kjønnene ( $P=0.709$ ).

Alle pasientene hadde alder registrert i journalen. Gjennomsnittsalder for de som ble henvist var 75.5 år (SD 9.3). For de som ikke ble henvist var gjennomsnittsalderen 76.3 år (SD 9.3). Det var ikke statistisk signifikant forskjell i gjennomsnittsalder for de som ble henvist og de som ikke ble henvist ( $P=0.689$ ).

BMI ble registrert på totalt 70 pasienter, 14 av de som ble henvist og 56 av de som ikke ble henvist. Gjennomsnittlig BMI for de som ble henvist var 26.1 (SD 4.0), mens for de som ikke ble henvist 27.3 (SD 5.3). Det var ikke statistisk signifikant forskjell i BMI for de som ble henvist og de som ikke ble henvist ( $P=0.464$ ).

Reinnleggelser ble registrert på alle pasienter. Hos de som ble henvist var gjennomsnittlig reinnleggelse på 1.04 (SD 2.1). Hos de som ikke ble henvist var gjennomsnittlig reinnleggelse på 0.84 (SD 1.79). Det var ikke statistisk signifikant forskjell i reinnleggelser for de som ble henvist sammenlignet med de som ikke ble henvist ( $P=0.529$ ).

NYHA ble registrert på tilsammen 46 pasienter, 19 av de som ble henvist og 27 av de som ikke ble henvist. Gjennomsnittlig verdi for NYHA for de som ble henvist var 3.47 (SD 0.905), og 2.67 (SD 1.038) for de som ikke ble henvist. Det var ikke statistisk signifikant forskjell i NYHA klasse for de som ble henvist sammenlignet med de som ikke ble henvist ( $P=0.481$ ).

Bosted ble registrert på alle pasienter. Bosted ble delt inn i to grupper, de som bodde i Bodø kommune og de som ikke bodde i kommunen. Av de som ble henvist bodde 21 (45%) pasienter i Bodø, mens for de som ikke ble henvist bodde 47 (41%) pasienter i Bodø. Altså 68 (36.8%) pasienter i studien bodde i Bodø kommune. Det var ikke statistisk signifikant forskjell mellom de som ble henvist eller ikke når det gjelder om man bor i Bodø kommune eller ikke ( $p=0.625$ ).

Variabler	Henvist	Ikke henvist	P-verdi
<b>Kjønn (menn), n</b>	31 (66%)	80 (69%)	0.709
<b>Alder (SD)</b>	75.5 (SD 9.3)	76.3 (SD 12.6)	0.689
<b>BMI (SD)</b>	26.1 (SD 4.0)	27.3 (SD 5.3)	0.464
<b>Bor i Bodø (ja), n</b>	21 (45%)	47 (41%)	0.625
<b>Reinnleggelser</b>	1.04 (SD 2.126)	0.84 (SD 1.789)	0.529
<b>NYHA</b>	3.47 (SD 0.905)	2.67 (SD 1.038)	0.481

#### 5.4.2 Årsak til at pasientene ikke henvises

69 (37.2%) pasienter ble henvist eller var henvist fra tidligere. 17 (9.2%) pasienter ble ikke henvist til hjertesviktpoliklinikken i Bodø fordi de ble henvist til behandling ved et annet sykehus. 5 (2.7%) pasienter døde under innleggelse. 19 (10.3%) pasienter ble fulgt opp hos egen fastlege eller ved sykehjem. 56 (30.3%) pasienter ble henvist til med.pol for pacemakerkontroll. Hos 19 (10.3%) pasienter var det ikke åpenbart hva årsaken var.

#### 5.5 Karakteristika for de som henvises til hjertesviktpoliklinikken

Totalt 47 pasienter ble henvist til hjertesviktpoliklinikken. 15 pasienter hadde bare ett besøk, 7 pasienter hadde 2 besøk, 6 pasienter hadde tre besøk og én pasient hadde 5 besøk. Pasientene hadde i gjennomsnitt 1.79 besøk (SD 1.013). Totalt 18 pasienter hadde ingen besøk på poliklinikken i løpet av 2019, selv om de var henvist dit etter en primærinnleggelse kodet med hjertesvikt i 2019. Årsaken var at 3 pasienter døde før oppmøte, 13 pasienter hadde oppmøte i 2020 og to møtte ikke opp til time. Det var altså 29 pasienter som ble fulgt opp på hjertesviktpoliklinikken i 2019 etter innleggelse med diagnosen hjertesvikt i 2019.

Det var flere årsaker til at pasientene hadde ett eller flere besøk på hjertesviktpoliklinikken. 22 pasienter grunnet medisinjustering, en pasient både for kontroll av CRT og medisinjustering, en pasient for kontroll av CRT og ekko, 3 pasienter for medisinjustering og ekko-kontroll samt to pasienter som kun kom for en ekko-kontroll.

Totalt 6 pasienter hadde ett eller flere besøk der QRS>130 ms. 4 av disse pasientene hadde samtidig EF<35% målt ved samme besøk. NYHA status ble bare registrert på én av disse pasientene, og denne pasienten ble henvist til implantasjon av ICD/CRT. En av pasientene hadde ICD/CRT fra tidligere. To pasienter ble ikke henvist til implantasjon av ICD/CRT.

Av de 29 pasientene som ble fulgt opp var det to pasienter som ikke hadde medisinliste. Medisinene til 27 pasienter ble altså registrert. Fordelingen av bruken av medikamenter er listet opp i tabell 7.

Medikamenter	Antall (%)
<b>ACE-hemmer/ARB</b>	22 (81.5)
<b>Betablokker</b>	21 (77.8)
<b>MRA</b>	9 (33.3)
<b>Diuretika</b>	16 (34.8)
<b>Digitalis</b>	3 (6.5)
<b>Antikoagulantia</b>	23 (85.2)
<b>Platehemmer</b>	5 (18.5)
<b>Antiarytmia (foruten betablokker)</b>	8 (17.4)
<b>Sacubitril/Valsartan</b>	1 (4.5)

Tabell 7: medikamentell behandling ved hjertesviktpoliklinikken

## 6 Diskusjon

### *Studiepopulasjonen*

Gjennomsnittsalderen for pasientene i denne studien var 75 år (SD 11.5) ved innleggelse ved NLSH med hjertesvikt som hoved- eller bidiagnose i 2019. Alder er registrert på alle pasientene og det er ingen manglende verdier. Data fra det norske hjertesvikregisteret viser at i 2019 var gjennomsnittsalder ved «første besøk» på norske hjertesviktpoliklinikker 70 år (30). En metaanalyse av effekten av oppfølging ved hjertesviktpoliklinikk viste at

gjennomsnittsalderen for pasientene i de ulike studiene var 73 år (32). Gjennomsnittsalderen som ble funnet i vår studie samstemmer altså med litteraturen. Av figur 5 fremkommer det at dataene er litt skjevt fordelt, men at den overordnede fordelingen er nær en normalfordeling likevel, blant annet fordi antallet variabler er høyt. Vi fant statistisk signifikant forskjell mellom kjønnene for gjennomsnittsalder, der menn var yngre enn kvinner.

#### *Pasienter som oppfyller krav for ICD/CRT*

Krav for implantasjon av ICD og CRT er listet opp i henholdsvis figur 3 og 4. Det er en sterk anbefaling at CRT ikke skal gis til pasienter med  $QRS < 130$  ms. Det var derfor viktig å se på EKG til pasientene ved innkomst. 65 (35%) pasienter hadde  $QRS \geq 130$  ms ved innkomst under primærinnleggelsen, hvorav 7 av disse hadde  $EF < 35\%$  og samtidig var registrert med NYHA klasse 3-4. Det var altså kun 3.8% av pasientene i studien som hadde informasjon i journalen sin som gjorde at man vurdere om de oppfylte krav for implantasjon av CRT eller ICD.

Dette har nok sammenheng med at det er de sykeste pasientene som mottar denne behandlingen, og der pasienten åpenbart har god funksjonsstatus er ikke dette et tema. For hjertesviktpasienter er kravene for ICD lik som for CRT, men det er et krav om at det er forventet at pasienten skal leve mer enn ett år med god funksjonsstatus. Dette har ikke vært mulig å finne informasjon om ved en journalgjennomgang.

En feilkilde ved denne studien er at det ikke er registrert på alle pasienter om de har ICD eller CRT. Det er kun registrert på pasientene som hadde  $QRS \geq 130$  ms og  $EF > 35\%$ . Man «mister» dermed de pasientene som har pacemaker fra tidligere, da de vil ha brede QRS-komplekser på EKG som følge av pacemakerrytmen og man derfor ikke har tatt en EKKO cor. Samtidig var formålet ved denne studien å se hvor mange pasienter som ble henvist for implantasjon når det var åpenbart at de fylte kravene, ikke å registrere hvor mange som hadde pacemaker fra tidligere. 4 av de 7 pasientene som oppfylte kravene fikk CRT under innleggelsen. Prosentandelen er altså høy, men datamaterialet er for lite til å kunne konkludere med at de fleste som oppfyller kravene blir henvist til implantasjon.

#### *Komorbiditeter hos pasientene innlagt med hjertesvikt*

Vi vet at hjertesvikt er en diagnose som er sjelden hos yngre mennesker, men der prevalensen øker med økende alder (2). Jo eldre en pasientgruppe er, desto større er sannsynligheten for

samtidig sykdom. Ved journalgjennomgang så vi at 88.1% av pasientene hadde en eller flere samtidige sykdommer. En studie inkluderte 3226 pasienter med kronisk hjertesvikt som ble fulgt på hjertesviktpoliklinikk i Europa, og så på hvilke samtidige sykdommer disse pasientene hadde (33). De så på de 6 ikke-kardiale samtidige sykdommene diabetes, stoffskiftesykdom, slag, KOLS, søvnapne, kronisk nyresykdom og anemi, dvs. Inkluderte tre sykdommer som også ble registrert i vår studie. De fant at 74% av pasientene hadde minst én samtidig sykdom. I deres studie var nyresykdom den mest prevalente sykdommen med en prevalens på 41%, sammenlignet med 12% i vår studie. Dette har nok sammenheng med at deres studie inkluderte nyresykdom generelt, mens i vår studie ble kun pasienter med nyresvikt registrert. Erfaringsmessig er det også slik at nyresvikt ofte er en diagnose som ikke registreres i inntakstjournal, samtidig som lab-verdier kan vise at pasienten har redusert nyrefunksjon. 29% hadde diabetes og 15% hadde KOLS, sammenlignet med henholdsvis 22% og 14% i vår studie. Disse resultatene stemmer altså ganske bra.

I vår studie var atrieflimmer den hyppigste forekommende samtidige sykdommen, med en prevalens på 49%. I litteraturen beskrives det at prevalensen av atrieflimmer hos pasienter med redusert venstre ventrikel funksjon varierer fra 6% hos asymptotiske pasienter til 15-35% hos pasienter i NYHA klasse 2-4 (34). Det sees altså en ganske mye høyere prevalens i vår studie. En medvirkende årsak er at pasientene i vår studie er hospitaliserte.

Ved testing for statistisk signifikans var det ingen forskjell mellom de som ble henvist og ikke henvist når det testes for hver enkelt av de 6 samtidige sykdommer, og det å ha ingen, to eller flere eller tre eller flere samtidige sykdommer. Vi ser at p-verdien for alle variabler er  $>0.1$  og det er derfor ingen trend der vi ser at det kan være en forskjell selv om den ikke er statistisk signifikant. I tillegg ser vi at selv om  $n=185$  i selve studien, blir gruppene henvist/ikke henvist for de ulike sykdommene små. For eksempel var det kun 3 pasienter med nyresvikt som ble henvist, og 16 som ble henvist. Dette bidrar til at resultatene ikke blir statistisk signifikante.

### *Henvising*

#### *Sammenheng mellom innsamlede variabler og å bli henvist eller ikke*

Totalt 47 (25%) pasienter ble henvist etter primærinnleggelsen og 22 (12%) pasienter ble fulgt opp fra tidligere. En studie fra Quebec, Canada fulgte opp pasienter som hadde hjertesvikt ved sykehusinnleggelse. Pasientene ble intervjuet på telefon 6 måneder etter innleggelsen, og da kom det frem at 37.6% prosent av pasientene ble fulgt opp på en

hjertesviktpoliklinikk (35). Dette stemmer godt overens med vår studie, der 37 % ble fulgt opp. En annen studie (36) fant at kun 15.2% av pasienter innlagt med akutt koronarsykdom eller hjertesvikt i Ontaria, Canada ble fulgt opp ved en hjertesviktpoliklinikk etter ett år. Lignende resultater (19.2% ble henvist) fant man i en studie fra USA som inkluderte nesten 58.000 pasienter innlagt med hjertesvikt (37). Vi ser altså at det er stor variasjon i hvor mange som blir henvist til hjertesviktpoliklinikk etter en sykehusinnleggelse.

Årsaken til dette er kompleks. En årsak er at det kun er de friskeste pasientene som henvises, fordi disse pasientene har mulighet til å møte opp på en hjertesviktpoliklinikk, fremfor å behandles på et sykehjem for eksempel. Dessverre har dette vært vanskelig å evaluere, da funksjonsstatus (NYHA-klasse) er registrert på kun 53 pasienter i vår studie, noe som bidrar til at resultatene ikke blir statistisk signifikante. Analyser gjort på data fra ICONS-registeret viser at heller ikke her var det signifikant forskjell i NYHA-klasse mellom de som ble henvist til en hjertesviktpoliklinikk og ikke (38).

En faktor som er viktig for å vurdere kostnad-nytte av hjertesviktpoliklinikken er å se på antall reinnleggelser pasientene har, og om det er forskjell mellom gruppene. Man kan tenke seg til at det er de med flest reinnleggelser som henvises, fordi det vil være kostnadseffektivt å forhindre ny innleggelse. Her så man at de som ble henvist i snitt hadde 3.47 innleggelser, sammenlignet med 2.67 innleggelser hos de som ikke ble henvist. Det var ingen statistisk signifikant forskjell men tallene tyder på en trend der det er de med flest reinnleggelser som følges opp ved hjertesviktpoliklinikken. Dersom man vil undersøke om bruk av hjertesviktpoliklinikk reduserer reinnleggelse er det nødvendig med en randomisert studie.

En annen viktig årsak er om pasientene har bostedsadresse innen rimelig avstand fra hjertesviktpoliklinikken. Det ville nok vært naturlig at de som bor nært hjertesviktpoliklinikken henvises. Her så man heller ingen statistisk signifikant forskjell på om man bodde i Bodø kommune eller ikke når det gjaldt å bli henvist, noe som støttes opp av lignende studier (36).

Det man også kan se på i denne sammenhengen er alder, men der var det heller ingen statistisk signifikant forskjell. Gjennomsnittsalderen skilles kun av 0.8 år mellom gruppene. Andre lignende studier har heller ikke funnet forskjell i alder (36, 38). Det var heller ingen forskjell for BMI, noe som heller ikke var forventet.

Det har vært krevende å finne litteratur som støtter opp om disse funnene, da det er stor variasjon i hvilke variabler de ulike studiene registrerer for å se på hva som skiller de som henvises og ikke. I tillegg er det gjort få studier på akkurat dette temaet.

#### *Årsak til at pasientene ikke henvises*

Man så at 59% av pasientene enten ble henvist/var henvist til hjertesviktpoliklinikken, ble henvist til behandling ved et annet sykehus, døde under innleggelse eller ble fulgt opp av sin egen fastlege eller på sykehjem. 30% av pasientene ble henvist til medisinsk poliklinikk for en pacemakerkontroll. Det man så under studien var at mange av pasientene fikk en-kammer eller to-kammer pacemaker og ble kodet med hjertesvikt, selv uten at det var angitt i inntakstjournalen at pasienten hadde hjertesvikt, og at det ble tatt EKKO cor, justert på sviktbehandling eller at pasienten hadde klinikk på hjertesvikt. Det gjør at man kan spørre seg om alle 185 pasientene var «reelle» hjertesviktpasienter, og da er det mulig å tenke seg til at prosentandelen av de med hjertesvikt som blir henvist i realiteten er høyere enn det som fremkommer i denne studien. Hos 10.3% av pasientene var det ikke åpenbart hva årsaken til at de ikke ble henvist var. Mulige årsaker kan være at dette ble bortglemt, at utskrivende lege ikke er bevisst på tilbudet ved hjertesviktpoliklinikken eller at pasienten ikke har ønsket oppfølging.

#### *Karakteristika for de som henvises til hjertesviktpoliklinikken*

Av pasientene som ble henvist til hjertesviktpoliklinikken og hadde oppmøte i 2019 så man at pasientene i gjennomsnitt hadde 1.79 besøk, og at de fleste pasientene hadde kun ett besøk. De fleste som hadde flere besøk hadde dette på grunn av medisinjustering. Dette viser altså at gruppen som følges opp poliklinisk ikke er spesielt ressurskrevende. Likevel utgjør behandlingen en stor forskjell, da det er kostnadseffektivt å forhindre en sykehusinnleggelse.

Man så også at kun 6 av pasientene hadde ett eller flere besøk der QRS  $\geq$ 130 ms. Hos 4 av pasientene ble det målt EF<35% ved samme besøk, men kun en av disse ble NYHA status registrert på og denne pasienten ble henvist til implantasjon av CRT og/eller CRT. Her er det altså store rom for forbedring med tanke på å gjøre de undersøkelser som er nødvendig for å vurdere indikasjon for denne behandlingen, og med tanke på journalføring av viktige opplysninger.

Optimal medikamentell behandling av hjertesvikt er beskrevet grundig i innledningen. Hos de 27 pasientene som hadde oppdatert medisinsliste på poliklinikken så man at 82% fikk ACE-hemmer/A2-blokker. Dette kan skyldes nyresvikt, men i denne studien har vi dessverre ingen data på nøyaktig hvorfor de resterende 18% ikke fikk ACE-hemmer/A2-blokker. Enda færre bruker betablokker, enda dette også er anbefalt til alle pasienter. Det kan skyldes at pasientene hadde bradykardi før oppstart eller fikk bradykardi under behandling slik at medikamentet måtte seponeres. Kun en tredjedel bruker MRA og/eller diuretika, noe som kan være positivt da dette brukes til pasienter med henholdsvis lav EF og væskeansamling i kroppen. Dette kan peke i retning av at pasienter som følges opp ved hjertesviktpoliklinikken har en stabil sykdom. En av fordelene med hjertesviktpoliklinikk er at man kan fase inn medikamenter langsamt under kontroll av bivirkninger og blodprøver.

## 7 Litteraturevaluering

Referanse: Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). Lancet. 1999;353(9169):2001-7		Studiedesign: RCT
Formål		Grade - kvalitet
Materiale og metode		Diskusjon/kommentarer/sjekkliste
Vil metoprolol, i tillegg til optimal farmakologisk standardterapi, redusere mortaliteten hos pasienter med redusert ejectivesfraksjon og symptomer på hjertesvikt?	Randomisert dobbeltblindet kontrollstudie	Studien ble stoppet 31. oktober 1998, på bakgrunn av anbefalinger fra en uavhengig sikkerhetskomite.
Konklusjon	Inklusjonskriterier var menn og kvinner mellom 40-80 år med kronisk hjertesvikt NYHA II-IV i >3 måneder før randomisering og som fikk optimal standardterapi ved rekruttering. Andre kriterier var stabil tilstand i de to ukene mellom rekruttering og randomisering, og EF<40% innen 3 måneder før rekruttering.	145 pasienter i metoprolol-gruppen og 217 pasienter i placebo-gruppen døde. Dette ga en risikoreduksjon på 34% for død av alle årsaker. Når man så på dødsårsakene hver for seg så man at det var statistisk signifikant færre kardiovaskulære dødsfall, plutselig dødsfall og dødsfall grunnet forverring av hjertesvikt i metoprolol-gruppen. Risikoreduksjon var på henholdsvis 38, 41 og 49%. %.
Land	Intervensjonen var metoprolol 12.5 mg (NYHA III-IV) eller 25 mg (NYHA II) eller ingen intervensjon.	De studerte også sammenhengen mellom mortalitet og NYHA klasse. Man så at i NYHA klasse II og III var plutselig død den hyppigste dødsårsaken, mens ved NYHA klasse IV var progressiv hjertesvikt den hyppigste dødsårsaken.
Ar data innsamling	Deltagere ble rekruttert fra 14. februar 1997 til 14 april 1998. Studien ble stoppet 31 oktober 1998.	
	Pasientene ble randomisert	
	Datagrunnlaget var 3991 pasienter fordelt på 1990 i metoprolol-gruppen og 2001 i placebo-gruppen.	
	Det primære utfallet var mortalitet av alle årsaker. Det sekundære utfallet var mortalitet av alle årsaker kombinert med sykehusinnleggelse av alle årsaker, men er ikke presentert i denne artikkelen. Gjennomsnittlig oppfølging var ett år. En uavhengig komite klassifiserte dødsårsak ut fra medisinske journaler.	
	Statistiske metoder: <u>intention-to-treat</u> analyser. Cox regresjonsmodell ble brukt for å kalkulere relativ risiko og 95% konfidensintervall. Logistisk regresjon ble brukt for å sammenligne de to gruppene.	
		Sjekkliste: <ul style="list-style-type: none"> <li>Er formålet klart formulert? Ja</li> <li>Hvem er inkludert/ekskludert? Klart formulert</li> <li>Var gruppene like ved starten? Ja</li> <li>Randomiseringsprosedyre? «minimiseringsmetoden»</li> <li>Ble deltakere/studiepersonell blindet mht gruppetilhørighet? Ja</li> <li>Ble gruppene behandlet likt utover «intervensjonen»? Ja</li> <li>Primære endepunktet – validert? Ja,</li> <li>Ble deltakerne gjort rede for på slutten av studien? Ja</li> <li>Hva er resultatene?</li> <li>Metoprolol reduserer mortalitet hos hjertesviktpasienter.</li> <li>Kan resultatene overføres til praksis? Ja</li> <li>Ble alle utfallsmål vurdert? Ja</li> <li>Er fordelene verdt ulemper/kostnader? Ja</li> <li>Annen litteratur som styrker resultatene? Ja. CIBIS-II, som studerte effekten av bisoprolol gitt til pasienter i NYHA klasse II-IV med EF&lt;35%. Nedgangen i mortalitet for disse klassene var 38% (95% CI 0.48-0.79) i MERIT-HF og 34% (95% CI 0.54-0.81) i CIBIS II, dvs. Nokså likt.</li> </ul>
		Styrker -Studiedesign
		Svakheter -Få pasienter i NYHA klasse IV.
		Har resultatene plausible forklaringer? Ja



<b>Referanse:</b> Madelaine C, Gustafsson F, Stevenson LW, Kristensen SL, Køber L, Andersen J, et al. One-Year Mortality After Intensification of Outpatient Diuretic Therapy. J Am Heart Assoc. 2020;9(14):e016010.			<b>Studiedesign:</b> retrospektiv kohortestudie
<b>Formål</b> Studere 1-års mortalitet hos pasienter med hjertesvikt etter opptrapping av diuretikabruk i hjemmet og/eller hospitalisering grunnet forverring av hjertesvikt.			<b>Grade - kvalitet</b> <b>u, m</b>
<b>Materiale og metode</b> Retrospektiv kohortestudie. Alle pasienter diagnostisert med hjertesvikt I50 eller I42 kardiomyopati i ICD-10 fra 2001-2016 ble funnet i det nasjonale pasientregisteret. Pasientene ble ekskludert dersom de døde, migrerte eller hadde sykehusinnleggelse grunnet hjertesvikt de første 120 dagene etter diagnosen, eller dersom de ikke mottok ACE-hemmer/ARB og betablokker terapi. Studien inkluderte totalt 74990 pasienter. Kohorter (delt inn ved slutten av året) -I live, ingen forverring -I live, både opptrapping av diuretikabruk og hospitalisering grunnet hjertesvikt -I live, opptrapping av diuretikabruk -I live, hospitalisering grunnet forverring av hjertesvikt -Død Hovedutfallet var 1-års mortalitet etter intensifisering av hjertesviktbehandling i hjemmet eller hospitalisering grunnet forverring av hjertesvikt. Pasientene ble fulgt i fem år, og analyser ble utført i slutten av hvert år. Viktige konfunderende faktorer: alder, kjønn, diabetes mellitus, COPD, iskemisk hjertesykdom, tidligere hjerteinfarkt, atrieflimmer og slag. Statistiske metoder: Forskjell i 1-års mortalitet mellom gruppene ble estimert med multivariabel cox regresjonsmodell, justert for konfunderende faktorer. Absolutt 1-års mortalitet ble estimert med Kaplan-Meier statistikk.	<b>Resultater</b> Hovedfunn: Både opptrapping av diuretikabruk i hjemmet og hospitalisering grunnet hjertesvikt var assosiert med signifikant økt mortalitet ved slutten av alle år under oppfølgingen, sammenlignet med ingen forverring. Det første året var hazard ratio 1.88 ved hospitalisering grunnet hjertesvikt, 1.49 ved opptrapping i hjemmet og 2.31 dersom man var i begge gruppene. De tre første årene var hazard ratio for 1-års mortalitet signifikant høyere for hospitalisering grunnet hjertesvikt sammenlignet med opptrapping av diuretika. Deretter var hazard ratio ikke signifikant høyere. Bifunn: Å ha en opptrapping av diuretikabruk var assosiert med økt risiko for hospitalisering grunnet hjertesvikt, selv om det var sjelden med en kumulativ insidens på 8.8% (95% CI, 8.0-9.6%) etter det første året. Blant de som hadde hospitalisering grunnet forverring av hjertesvikt som første hendelse, hadde 50.1% minst én ytterligere innleggelse grunnet forverring av hjertesvikt.	<b>Diskusjon/kommentarer/sjekkliste</b> Sjekkliste: • <b>Formålet klart formulert?</b> Ja • <b>Er gruppene rekruttert fra samme populasjon/befolkningsgruppe?</b> Ja • <b>Var gruppene sammenliknbare i forhold til viktige bakgrunnsfaktorer?</b> De med opptrapping av diuretika i hjemmet var litt eldre, flere bodde på sykehjem og færre brukte mineralokortikoidreseptor antagonist, sammenlignet med de som ble hospitalisert grunnet hjertesvikt. • <b>Var de eksponerte individene representative for en definert befolkningsgruppe/populasjon?</b> Ja • <b>Ble eksposisjon og utfall målt likt og pålitelig (validert) i de to gruppene?</b> Ja • <b>Er den som vurderte resultatene (endepunkt) blindet for gruppetilhørighet?</b> Nei, ikke endepunkt • <b>Var studien prospektiv?</b> Nei • <b>Ble mange nok personer i kohorten fulgt opp?</b> Ja • <b>Er det utført frafallsanalyser?</b> Nei, men kun de som migrerte ble «lost-to-follow up» • <b>Var oppfølgingstiden lang nok til å påvise positive og/eller negative utfall?</b> Ja, da hjertesvikt er en diagnose med høy mortalitet • <b>Er det tatt hensyn til viktige konfunderende faktorer i design/ gjennomføring/analyser?</b> Ja • <b>Tror du på resultatene?</b> Ja • <b>Kan resultatene overføres til den generelle befolkningen?</b> Til en befolkning med hjertesvikt • <b>Annen litteratur som styrker/svækker resultatene?</b> PARADIGM-HF studien viste lik mortalitet for økning av diuretikabruk i hjemmet og hospitalisering grunnet hjertesvikt • <b>Hva betyr resultatene for endring av praksis?</b> Resultatene kan overføres til en hjertesvikt behandling. Resultatene vil ikke nødvendigvis føre til endring av behandling – man vet ikke om det er selve bruken av diuretika som reduserer 1-års mortalitet, eller om det er det faktum at pasientgruppen som mottar diuretika er svært syke. <b>Styrker</b> -Mange pasienter inkludert -Få «lost-to-follow up» <b>Svakheter</b> -Må anta at pasientene har redusert venstre ventrikkelfunksjon ut fra medikasjonen, da man ikke har tilgang på ekkokardiografiske målinger. -Inkluderer ikke de sykeste som døde <120 dager etter studiestart eller som ikke tolererte ACE-hemmer/ARB eller betablokker	
<b>Land</b> Danmark			
<b>Ar data innsamling</b> Pasienter diagnostisert med hjertesvikt i løpet av 2001-2016. Pasientene ble fulgt opp i fem år eller til slutten av 2017, død eller migrasjon fra landet.			

<b>Referanse:</b> Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). N Engl J Med. 1987;316(23):1429-35.			<b>Studiedesign:</b> RCT
<b>Formål</b> Å evaluere effekten av enalapril (2.5 til 40 mg daglig) på prognosen av alvorlig hjertesvikt, definert som NYHA klasse IV.			<b>Grade - kvalitet</b> <b>lb, høy</b>
<b>Materiale og metode</b> Randomisert dobbelblindet kontrollstudie Inklusjonskriterier var NYHA klasse IV, hjertestørrelse >600 ml/m <sup>2</sup> for menn og >550 ml/m <sup>2</sup> for kvinner og <14 dager med behandling for å stabilisere pasientene (da måtte NYHA ≥III). Eksklusjonskriterier var akutt lungeødem, aorta- eller mitralklaffstenose, hjerteinfarkt siste to måneder, ustabil angina, planlagt hjertekirurgi, høyresidig hjertesvikt grunnet lungesykdom eller s-kreatinin>300 µmol/liter. Intervensjonen var enalapril (2.5 til 40 mg) eller ingen intervensjon. Pasientene ble randomisert på hvert av sentrene i Norge, Sverige og Finland. Prosessen er ikke forklart ytterligere. Datagrunnlaget var 253 pasienter, 126 i enalapril-gruppen og 127 i placebo-gruppen. Det primære utfallet var mortalitet etter 6 måneder. Det sekundære utfallet var mortalitet etter 12 måneder og ved enden av studien. Statistiske metoder: Den kumulative risikoen for død ble beregnet med Kaplan-Meier metoden, og forskjell mellom kurvene ble analysert med Cox regresjonsmodell.	<b>Resultater</b> Reduksjon i 6-måneders mortalitet var 26% i enalapril-gruppen og 44% i placebo-gruppen, noe som ga en reduksjon i relativ risiko på 40%. Etter ett år var mortaliteten 36% i enalapril-gruppen og 52% i placebo-gruppen, noe som ga en reduksjon i relativ risiko på 31%. Det var statistisk signifikant forskjell i mortalitet mellom gruppen for død forårsaket av alle årsaker og progresjon av hjertesvikt. Forbedring av NYHA-klasse ble sett hos 22% i placebo-gruppen og 42% i enalapril-gruppen. Det var også statistisk signifikant forskjell mellom gruppene når det gjaldt systolisk blodtrykk og hjertestørrelse, der enalapril-gruppen hadde lavere verdier.	<b>Diskusjon/kommentarer/sjekkliste</b> Sjekkliste: • <b>Er formålet klart formulert?</b> Ja • <b>Hvem er inkludert/ekskludert?</b> Klart definert • <b>Var gruppene like ved starten?</b> Ja • <b>Randomiseringsprosedyre?</b> Ikke beskrevet • <b>Ble deltakere/studiepersonell blindet mht gruppetilhørighet?</b> Ja, både deltakere og studiepersonell • <b>Ble gruppene behandlet likt utover «intervensjonen»?</b> Ja • <b>Ble deltakerne gjort rede for på slutten av studien?</b> Ja, ingen «lost-to-follow up» • <b>Hva er resultatene? Presisjon?</b> Reduksjon av mortalitet ved bruk av enalapril hos pasienter med alvorlig hjertesvikt. • <b>Kan resultatene overføres til praksis?</b> Ja • <b>Ble alle utfallsmål vurdert?</b> Ja • <b>Er fordelene verdt ulemper/kostnader?</b> Ja • <b>Annen litteratur som styrker resultatene?</b> Ja, blant annet RCT. <b>Styrker:</b> -Studiedesign <b>Svakheter:</b> -Kort oppfølgingstid (studien ble terminert før tiden) -Ikke studert effekt av enalapril på NYHA klasse I, II og III. <b>Har resultatene plausible forklaringer?</b> Ja	
<b>Land</b> Norge, Sverige og Finland.			
<b>Ar data innsamling</b> Ikke oppgitt.			

Referanse: McAlister FA, Stewart S, Ferrua S, McMurray JJ. Multidisciplinary strategies for the management of heart failure patients at high risk for admission: a systematic review of randomized trials. J Am Coll Cardiol. 2004;44(4):810-9.			Studiedesign: Kohortestudie
Grade - kvalitet			u, misdes
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer/sjekkliste
Avgjøre om tverrfaglige strategier forbedrer utfallene for hjertesviktpasienter.	Datakilder var Medline, Embase, Cinahl, Sigle, AMED, Cochrane Controlled Trial Registry og Cochrane Effective Practice and Organization of Care Study Registry. Ekspert og forfatter av primærstudier ble kontaktet for å identifisere studier som ikke ble gjenkjent av elektronisk søk.	Etter litteratursøket ble 853 studier identifisert, og 76 kvalifiserte for inklusjon. Men etter eksklusjonskriteriene ble anvendt gjento 29 artikler. Alle artiklene ble metaanalysert og systematisk gjennomgått. De ble også delt inn i subgrupper etter intervensjon, og det ble gjort separate metaanalyser på disse. Gruppene var 1) multidisiplinær spesialisert hjertesviktpoliklinikk, 2) multidisiplinært team med spesialisert behandling men som ikke var knyttet til sykehus, 3) utdanningsprogram som oppfordret til selvbehandling eller 4) telefonoppfølging.  Ved felles analyse av de 29 artiklene så man at programmene var assosiert med 43% reduksjon i det totale antallet hospitaliseringer grunnet hjertesvikt.  Mortalitet: Data ble ikke samlet. 2/22 som rapporterte mortalitet fant signifikant forskjell mellom pasientene som fikk intervensjon og ikke. Multidisiplinær spesialisert klinikk ga RR 0.66, ikke knyttet til sykehus RR 0.81. Ingen reduksjon i mortalitet for selvpplæring eller telefonoppfølging.  Hospitalisering (alle årsaker): Data ble ikke samlet. 3/23 som rapporterte hospitalisering av alle årsaker fant ingen signifikant forskjell mellom pasientene som fikk intervensjon og ikke. Telefonoppfølging ga ingen effekt, men det var effekt av multidisiplinær behandling med RR 0.81 og selvpplæring RR 0.73.  Hospitalisering (hjertesvikt): Data ble samlet. 6/19 som rapporterte hospitalisering grunnet hjertesvikt fant signifikant reduksjon, og det samlede resultatet er stort med RR 0.73.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Er formålet klart formulert? Ja</li> <li>Er det klare kriterier for inklusjon av enkeltstudiene? Ja</li> <li>Er det sannsynlig at relevante studier er funnet? Ja</li> <li>Er kvaliteten på de inkluderte studiene vurdert? Ja</li> <li>Dersom resultatene fra de inkluderte studiene er kombinert statistisk i en metaanalyse, var dette fornuftig og forsvarlig? Ja</li> <li>Hvor presise er resultatene? CI 95% og p&lt;0.20.</li> <li>Kan resultatene overføres til praksis? Ja</li> <li>Ble alle viktige utfallsmål vurdert? Ja</li> <li>Viser forfatterne til annen litteratur som styrker/svekker resultatene? Ja</li> </ul> <p><b>Styrker:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Kun randomiserte studier</li> <li>Inddeling av subgrupper gjør at man kan sammenligne mer homogene grupper</li> </ul> <p><b>Svakheter:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Alle unntatt to studier inkluderte høy-risiko pasienter, dvs. Nylig utskrevet fra sykehus. Ikke undersøkt for lav-risiko pasienter.</li> <li>Fleire studier hadde kort varighet</li> </ul>
<b>Konklusjon</b>	Nøkkelord: Case management (exp), comprehensive health care (exp), disease management (exp), health services research (exp), home care services (exp), clinical protocols (exp), patient care planning (exp), quality of health care (exp), nurse led clinics, special clinics og heart failure, congestive (exp).		
Tverrfaglig behandling for hjertesviktpasienter reduserer hospitalisering grunnet hjertesvikt. De spesialiserte programmene reduserer også mortalitet og hospitalisering av alle årsaker.	To forfattere vurderte studiene uavhengig, og inkluderte alle studier som rapporterte effekten av poliklinisk tverrfaglig behandling på mortalitet og hospitalisering av hjertesviktpasienter. Studiene ble ekskludert dersom kun abstrakt eksisterte, relevante utfall ble rapportert, kun rapporterte sykehusbehandling, ikke hadde multidisiplinær tilnærming, eller dersom de rekrutterte multisyke pasienter og data for pasienter ikke ble rapportert alene.		
<b>Land</b>	Utfallene var mortalitet, hospitalisering av alle årsaker og hospitalisering grunnet hjertesvikt.		
USA	Statistiske metoder: Meta-analyst 0.998 programvare. Cochranes Q test ble brukt for å teste for statistisk signifikant heterogenitet mellom studiene. Dersom p<20 ble dataene ikke samlet.		
<b>Ar data innsamling</b>			
Ikke oppgitt			

Referanse: Gharacholou SM, Hellkamp AS, Hernandez AF, Peterson ED, Bhatt DL, Yancy CW, et al. Use and Predictors of Heart Failure Disease Management Referral in Patients Hospitalized With Heart Failure: Insights From the Get With the Guidelines Program. Journal of Cardiac Failure. 2011;17(5):431-9.			Studiedesign:
Grade - kvalitet			llc, ved/g lw
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer/sjekkliste
Beskrive pasient og sykehus karakteristika assosiert med henvisning til hjertesviktpoliklinikk.	Data ble samlet inn fra «get with the guidelines» programmet, som er en nasjonal datainnsamling og forbedringsprogram.  111498 pasienter ble identifisert med hjertesviktrelatert diagnose fra 01.01.05 til 05.01.10 ved utskrivelse fra ett av 257 deltagende sentre. Pasienter ble ekskludert dersom de ikke ble skrevet ut til hjemmet, dersom ingen dokumentasjon på henvisning til poliklinikk. Studien inkluderte dermed 57969 pasienter.	11150 (19.2%) ble henvist til hjertesviktpoliklinikk etter en sykehusinnleggelse. 63.8% fikk klinikk-basert oppfølging, 22.3% fikk kun hjemmebesøk, 5.4% fikk telefonoppfølging og de resterende 8.5% fikk oppfølging med en kombinasjon av disse.  Sammenlignet med de som ikke ble henvist, var de som ble henvist yngre, afroamerikansk, og hadde færre komorbiditeter. Dersom en pasient hadde blitt hospitalisert mer enn én gang, var det større sannsynlighet for henvisning, OR var 1.32 for én innleggelse, 1.47 for to innleggelse og 1.40 for mer enn tre innleggelse. I tillegg hadde større sykehus og sykehus som utførte hjertekirurgi høyere henvisningsrate. Man hadde altså et paradoks der lavrisiko pasientene oftere ble henvist.  Den gjennomsnittlige henvisningsraten for alle sykehus var 3.5%. Når man justerte analysen og ekskluderte sykehus med mindre enn én henvist pasient, var henvisningsraten 8.7%.	<p><b>Sjekkliste:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Formålet klart formulert? Ja</li> <li>Er gruppen rekruttert fra samme populasjon/befolkningsgruppe? Ja</li> <li>Hvem er inkludert/ekskludert? Klart formulert</li> <li>Ble mange nok personer fulgt opp? Ja</li> <li>Er det tatt hensyn til viktige kofunderende faktorer i design/ gjennomføring/analyser? Ja</li> <li>Kan resultatene overføres til den generelle befolkningen? Ja</li> <li>Annen litteratur som styrker/svekker resultatene? Ja</li> <li>Hva betyr resultatene for endring av praksis? Man må henvisse flere pasienter til en hjertesviktpoliklinikk og seleksjon av pasienter må bli bedre</li> </ul> <p><b>Styrker:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Mange pasienter, mange ulike sykehus</li> <li>Justert for mange ulike kofunderende variabler</li> </ul> <p><b>Svakheter:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Det er valgfritt å bli med i «get with the guidelines» programmet, det kan gjøre at kun sykehusene med «best case scenario» pasienter og henvisningsrater deltar</li> <li>De var henvist fra tidligere ble regnet med i analysen, slik at vi vet ikke hvor mange nye pasienter som ble henvist</li> <li>Faktorer som sosioøkonomisk status og mental helse (foruten depresjon) er ikke kartlagt og kan bidra til å påvirke om pasienten henvises eller ikke</li> <li>Det kan være flere kofunderende variabler</li> </ul>
<b>Konklusjon</b>	Kohorter: -De som ble henvist -De som ikke ble henvist		
Mindre enn en femtedel av hospitaliserte hjertesviktpasienter ble henvist, og ble hyppigere anbefalt til lavrisiko pasienter. Økt bruk og seleksjon av pasienter kan forbedres.	Det primære utfallet var henvisning til en hjertesviktpoliklinikk. Sekundære utfall hva som kjennetegnet pasientene og sykehusene.		
<b>Land</b>	Pasientfaktorer: alder, kjønn, rase, forsikring, systolisk blodtrykk, puls og komorbiditeter. Sykehusfaktorer: antall senger, region, akademisk tilknytning og kapasitet til hjertekirurgi.		
USA	Statistiske metoder: for baseline karakteristika ble det kalkulert medianer og interkvartilbredde for kontinuerlige variabler og prosent for kategoriske variabler. De ble sammenlignet med henholdsvis Wilcoxon rank sum og kikkvadrattest. Multipel logistisk regresjon ble brukt til å identifisere faktorer assosiert med henvisning til hjertesviktpoliklinikk ved utskrivelse.		
<b>Ar data innsamling</b>			
Ikke oppgitt			

## Referanseliste

1. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2016;37(27):2129-200.
2. Bleumink GS, Knetsch AM, Sturkenboom MC, Straus SM, Hofman A, Deckers JW, et al. Quantifying the heart failure epidemic: prevalence, incidence rate, lifetime risk and prognosis of heart failure The Rotterdam Study. *Eur Heart J.* 2004;25(18):1614-9.
3. Folkehelseinstituttet. Forekomst av hjerte- og karsykdommer i 2018. Oslo: Folkehelseinstituttet; 2019 [updated 10 June 2019; cited 2019 10 Octobre]. Available from: <https://www.fhi.no/hn/helseregistre-og-registre/hjertekar/forekomsten-av-hjerte--og-karsykdom-i-2018/>.
4. Gjesdal K. Hjerteinfarkt før og nå - et 50 års perspektiv. *Tidssk Nor Lægeforen.* 2016;136(9):833-6.
5. Skyrud KD, Kristoffersen DT, Hansen TM, Helgeland J. Kvalitet i helsetjenesten: 30 dagers overlevelse og reinnleggelse etter sykehusinnleggelse. Resultater fra 2017. Oslo: Folkehelseinstituttet; 2019.
6. Maggioni AP, Dahlström U, Filippatos G, Chioncel O, Crespo Leiro M, Drozd J, et al. EURObservational Research Programme: regional differences and 1-year follow-up results of the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). *Eur J Heart Fail.* 2013;15(7):808-17.
7. Gullestad L. Hjertesvikt i allmennpraksis. In: Forfang K, Istad H, editors. *Kardiologi, klinisk veileder.* 1 ed. Oslo: Gyldendal Akademisk; 2011. p. 174-88.
8. Røe ÅT, Sjaastad I, Louch WE. Hjertesvikt med bevart ejeksjonsfraksjon. *Tidssk Nor Lægeforen.* 2017(18).
9. *Pathophysiology of heart disease.* 6th ed. Lilly LS, editor. Boston: Wolters Kluwer, Lippincott Williams&Wilkins; 2016.
10. Andronic AA, Mihaila S, Cinteza M. Heart Failure with Mid-Range Ejection Fraction - a New Category of Heart Failure or Still a Gray Zone. *Maedica (Buchar).* 2016;11(4):320-4.
11. The Criteria Committee of the New York Heart Association. *Nomenclature and criteria for diagnosis of diseases of the heart and great vessels* 9ed. Boston: Little, Brown; 1994.
12. Gullestad L, Broch K. Hjertesvikt. In: Birkeland KI, Gullestad L, Aabakken L, editors. *Indremedisin II.* Drammen: Forlaget Vett&Viten; 2017. p. 209-25.
13. Foreningen for utgivelse av Norsk legemiddelhandbok. *Angiotensinkonverterende enzymhemmere* Oslo: Norsk legemiddelhandbok; 2017 [cited 2019 12 Octobre]. Available from: [https://www.legemiddelhandboka.no/L8.6.1/Angiotensinkonverterende\\_enzymhemmere#Lk-08-hjertekrets-3939](https://www.legemiddelhandboka.no/L8.6.1/Angiotensinkonverterende_enzymhemmere#Lk-08-hjertekrets-3939).
14. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med.* 1987;316(23):1429-35.
15. Garg R, Yusuf S. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. Collaborative Group on ACE Inhibitor Trials. *Jama.* 1995;273(18):1450-6.
16. Yusuf S, Pitt B, Davis CE, Hood WB, Cohn JN. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med.* 1991;325(5):293-302.

17. Yusuf S, Pitt B, Davis CE, Hood WB, Jr., Cohn JN. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J Med.* 1992;327(10):685-91.
18. Foreningen for utgivelse av Norsk legemiddelhåndbok. Adrenerge betareseptorantagonister Oslo: Norsk legemiddelhåndbok; 2017 [cited 2019 12 Octobre]. Available from: [https://www.legemiddelhandboka.no/L8.2/Adrenerge\\_betareseptorantagonister](https://www.legemiddelhandboka.no/L8.2/Adrenerge_betareseptorantagonister).
19. Gullestad L, Kjekshus J. Bruk av betablokkere ved hjertesvikt. *Tidssk Nor Lægeforen.* 2003;123(5):651-2.
20. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet.* 1999;353(9169):2001-7.
21. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med.* 2011;364(1):11-21.
22. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med.* 1999;341(10):709-17.
23. Madelaire C, Gustafsson F, Stevenson LW, Kristensen SL, Køber L, Andersen J, et al. One-Year Mortality After Intensification of Outpatient Diuretic Therapy. *J Am Heart Assoc.* 2020;9(14):e016010.
24. The Effect of Digoxin on Mortality and Morbidity in Patients with Heart Failure. *New England Journal of Medicine.* 1997;336(8):525-33.
25. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med.* 2014;371(11):993-1004.
26. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine.* 2018;380(4):347-57.
27. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine.* 2015;373(22):2117-28.
28. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *New England Journal of Medicine.* 2019;381(21):1995-2008.
29. Cleland JG, Calvert MJ, Verboven Y, Freemantle N. Effects of cardiac resynchronization therapy on long-term quality of life: an analysis from the CARDiac Resynchronisation-Heart Failure (CARE-HF) study. *Am Heart J.* 2009;157(3):457-66.
30. Grundtvig M, Eriksen-Volnes T, Slind EK, Lægran M. Årsrapport 2019. Norsk hjertesviktregister. Trondheim; 2019.
31. Kirkwood BR, Sterne JAC. *Essential Medical Statistics.* 2 ed. Malden, Massachusetts: Blackwell Science; 2003.
32. McAlister FA, Stewart S, Ferrua S, McMurray JJ. Multidisciplinary strategies for the management of heart failure patients at high risk for admission: a systematic review of randomized trials. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44(4):810-9.
33. van Deursen VM, Urso R, Laroche C, Damman K, Dahlström U, Tavazzi L, et al. Co-morbidities in patients with heart failure: an analysis of the European Heart Failure Pilot Survey. *Eur J Heart Fail.* 2014;16(1):103-11.
34. Lubitz SA, Benjamin EJ, Ellinor PT. Atrial fibrillation in congestive heart failure. *Heart Fail Clin.* 2010;6(2):187-200.

35. Feldman DE, Huynh T, Des Lauriers J, Giannetti N, Frenette M, Grondin F, et al. Gender and other disparities in referral to specialized heart failure clinics following emergency department visits. *J Womens Health (Larchmt)*. 2013;22(6):526-31.
36. Gravely S, Ginsburg L, Stewart DE, Mak S, Grace SL. Referral and use of heart failure clinics: what factors are related to use? *Can J Cardiol*. 2012;28(4):483-9.
37. Gharacholou SM, Hellkamp AS, Hernandez AF, Peterson ED, Bhatt DL, Yancy CW, et al. Use and Predictors of Heart Failure Disease Management Referral in Patients Hospitalized With Heart Failure: Insights From the Get With the Guidelines Program. *Journal of Cardiac Failure*. 2011;17(5):431-9.
38. Howlett JG, Mann OE, Baillie R, Hatheway R, Svendsen A, Benoit R, et al. Heart failure clinics are associated with clinical benefit in both tertiary and community care settings: data from the Improving Cardiovascular Outcomes in Nova Scotia (ICONS) registry. *Can J Cardiol*. 2009;25(9):e306-11.

